

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de pharmacie
Chimie pharmaceutique

FACULTE DES SCIENCES
Professeur J.M.J. TRONCHET

NOUVEAUX TYPES DE SUCRES AZOTES

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences chimiques

par

Faranak RACHIDZADEH-GHAHREMANPOUR

de

TEHERAN (Iran)

Thèse No 1877

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545932_0020

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de pharmacie
Chimie pharmaceutique

FACULTE DES SCIENCES
Professeur J.M.J. TRONCHET

NOUVEAUX TYPES DE SUCRES AZOTES

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences chimiques

par

Faranak RACHIDZADEH-GHAHREMANPOUR

de

TEHERAN (Iran)

Thèse No 1877

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs J.M.J. Tronchet, professeur ordinaire et directeur de thèse, U. Burger, chargé de cours (Département de chimie organique) et R. Téoule, docteur ès sciences (Centre d'études nucléaires de Grenoble), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 13 juillet 1978

Le Doyen :
Bernard Levrat

Thèse no 1877.

Les recherches conduisant à cette thèse ont été effectuées au cours des années 1972-78 dans le laboratoire de chimie pharmaceutique de l'Université de Genève placé sous la direction du professeur J.M.J. Tronchet.

J'exprime ici toute ma reconnaissance au professeur Tronchet pour les encouragements, les précieux conseils et l'intérêt constant qu'il n'a cessé de me prodiguer.

Je remercie le docteur R. Téoule et le docteur U. Burger pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'accepter d'être membres du jury de cette thèse.

Tous mes remerciements s'adressent également au docteur F. Barbalat-Rey pour le calcul des spectres de RMN, et au docteur Jeannine Tronchet pour la lecture du manuscrit.

Je tiens aussi à remercier mesdemoiselles D. Argo et M. Schoechlin pour leur aide technique, ainsi que madame R. Marthaler pour la dactylographie et monsieur G. Moret pour le dessin des schémas et figures de cette thèse.

A MES PARENTS

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	1
-----------------------------	---

CHAPITRE I

I. INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE	3
I.1. LES AZIDES	3
I.2. LES HYDRAZINOSUCRES	9
I.2.1. Les hydrazines	9
I.2.2. Les hydrazides	10
I.3. LES HYDRAZONES, SEMICARBAZONES et BIS HYDRAZONES (OSAZONES)	10
I.3.1. Arylhydrazones, bis hydrazones et bis thiosemicarbazones	10
I.3.2. Utilisation d'hydrazones, de semicarbazones et de thiosemicarbazones pour la synthèse d'autres dérivés	12
I.4. DERIVES DE SUCRES AYANT UN GROUPEMENT AZO	15
I.5. LES DIAZOSUCRES	20
I.6. DIMERES NITROSO	23
I.7. DERIVES N-NITROSO	24
I.7.1. Les N-nitrosoacétamides	24
I.7.2. Les N-nitrosourées	26
I.7.3. Dérivés N-nitroso d'un aminosucre secondaire	28
I.8. AUTRES DERIVES TRIAZOTES DE SUCRES	29
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II	30

CHAPITRE II

II. SYNTHESE ET ETUDE STRUCTURALE D'HYDRAZONES ET DE SEMICARBAZONES	32
II.1. INTRODUCTION	32
II.2. SYNTHESE DE BENZOYLHYDRAZONES D'ALDEHYDOSUCRES	34
II.2.1. Préparation	34
II.2.2. Détermination de la structure des benzoylhydrazones	34

II

II.2.2.1. Spectroscopie infrarouge	34
II.2.2.2. Spectroscopie ultraviolette	35
II.2.2.3. Spectrométrie de masse	35
II.2.2.4. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire: Détermination de la configuration et de la conformation des benzoylhydrazones	36
II.2.2.4.1. Conformation du groupe glycosyle	37
II.2.2.4.2. Configuration et conformation au niveau de la liaison double C=N	37
II.3. SYNTHÈSE DU 3-BENZOYLHYDRAZONO-3-DESOXY-1,2:5,6-DI-O-ISOPROPYLIDENE- α -D-RIBO-HEXOFURANOSE	42
II.4. SYNTHÈSE DU METHYL-4,6-DIDESOXY-2,3-O-ISOPROPYLIDENE-4-P-NITRO- PHENYL-HYDRAZONO- α -L-LYXO-HEXOPYRANOSIDE	44
II.5. SYNTHÈSE DE 4-PHENYLSEMICARBAZONES DE CETOSUCRES	50
II.5.1. Préparation	50
II.5.2. Détermination de structure des 4-phénylsemicarbazones	51
II.5.2.1. Spectroscopie infrarouge	51
II.5.2.2. Spectroscopie ultraviolette	51
II.5.2.3. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire: Détermination de la configuration et de la conformation des 4-phénylsemicarba- zones	52
II.5.2.3.1. Etude des 4-phénylsemicarbazones 11, 12 et 13	52
II.5.2.3.2. Etude des 4-phénylsemicarbazones 14 et 15	57
CHAPITRE II - PARTIE EXPERIMENTALE	59
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE III	76

CHAPITRE III

III. OXYDATION DES HYDRAZONES ET DES SEMICARBAZONES: SYNTHÈSE DE GEM- AZOACETATES, DE GEM-AZOALCOOLS ET D'OXADIAZOLES	80
III.1. INTRODUCTION	80
III.2. SYNTHÈSE DES GEM-AZOACETATES	87
III.3. REACTIONS DES AZOACETATES AVEC LES BASES	89
III.3.1. Généralités	89

III

III.3.2. Formation des gem-azoalcools et des N-aminolactames	91
III.4. ETUDE STRUCTURALE DES GEM-AZOACETATES ET DES GEM-AZOALCOOLS	99
III.4.1. Spectroscopie infrarouge	99
III.4.2. Spectroscopie ultraviolette et dichroïsme circulaire	99
III.4.3. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire: Détermination de la configuration des gem-azoacétates et des gem-azoalcools	101
III.5. DETERMINATION DE LA STRUCTURE DES N-AMINOLACTAMES	106
III.5.1. Acétylation de la N-aminolactame 23	107
III.5.2. Spectroscopie infrarouge	107
III.5.3. Spectroscopie ultraviolette	108
III.5.4. Spectrométrie de masse	108
III.5.5. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire	110
III.6. SYNTHÈSE DE C-NUCLEOSIDES-1,3,4-OXADIAZOLIQUES INVERSES	117
III.6.1. Généralités	117
III.6.2. Oxydation des benzoylhydrazones 3,4 et 5 par le tetracétate de plomb	119
III.6.3. Oxydation des benzoylhydrazones 4-10 par le mélange HgO, MgO, I ₂	122
III.6.4. Etude structurale des 1,3,4-oxadiazoles	122
III.6.4.1. Spectroscopie infrarouge	122
III.6.4.2. Spectroscopie ultraviolette	122
III.6.4.3. Spectrométrie de masse	123
III.6.4.4. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire	123
III.6.5. Structure du composé 27	127
III.7. SYNTHÈSE DES Δ^3 -1,3,4-OXADIAZOLINES	130
III.7.1. Préparation	130
III.7.2. Structure des Δ^3 -1,3,4-oxadiazolines	131
CHAPITRE III - PARTIE EXPERIMENTALE	135
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE IV	159

CHAPITRE IV

IV. TRIAZENES	162
IV.1. INTRODUCTION	162

IV.1.1. Synthèse et propriétés physicochimiques des triazènes	162
IV.1.2. Propriétés biologiques des triazènes	167
IV.2. SYNTHÈSE DE 3-ARYL-TRIAZENES DERIVES DE SUCRES	169
IV.2.1. Préparation de 3-p-nitrophényl et 1-méthyl-3-p-nitrophényltria- zènes et d'un 3-(o-méthoxycarbonylphényl)triazène	169
IV.2.2. Acétylation des 3-p-nitrophényltriazenes	170
IV.3. ETUDE STRUCTURALE DES TRIAZENES	172
IV.3.1. Spectroscopie infrarouge	172
IV.3.2. Spectroscopie ultraviolette	173
IV.3.3. Spectrométrie de masse	174
IV.3.4. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire	176
IV.3.4.1. Etude de la tautomérie des 3-p-nitrophényltriazenes	176
IV.3.4.2. Structure du 3-o-méthoxycarbonyl-phényl-triazène 53	189
IV.3.4.3. Rotamères des 1-méthyl-3-p-nitrophényltriazenes	189
IV.3.4.4. Structure des 1-acétyl-3-p-nitrophényl-triazenes et confor- mation du groupement triazéno par rapport au reste glycosyle	195
IV.3.4.5. Conformation du reste glycosyle des triazénosucres	203
IV.4. SYNTHÈSE D'HOMO-N-NUCLEOSIDES INVERSEES: les 3,4 DIHYDRO-4-OXO et 4-METHYLENE-1,2,3-BENZO [d]-TRIAZINES 54 et 55	211
IV.4.1. La benzotriazinone 54	211
IV.4.2. La 4-méthylène-benzotriazine 55	212
CHAPITRE IV - PARTIE EXPERIMENTALE	214
RESUME ET CONCLUSIONS	234
BIBLIOGRAPHIE	237

INTRODUCTION GENERALE

A part les dérivés hydraziniques et ceux portant une fonction azide, des molécules portant des fonctions à deux ou trois atomes d'azotes adjacents sont encore relativement peu rencontrés en chimie des sucres. C'est pourquoi le but principal de ce travail a été la synthèse de nouveaux types de dérivés de sucres portant une fonction acyclique ou un hétérocycle comportant deux ou trois atomes d'azotes adjacents. Ce but a été atteint par la synthèse de gem-azoacétates, de gem-azoalcools et de triazènes dérivés de sucres, de C-nucléosides 1,3,4-oxadiazoliques inversés, de spiro-oxadiazolines dérivés de sucres et d'homo-N-nucléosides benzotriaziniques.

Le chapitre I de cette thèse sera consacré à une étude bibliographique portant sur les dérivés de sucres ayant des groupements acycliques à deux ou trois atomes d'azote adjacents synthétisés à ce jour.

Dans le chapitre II nous décrirons la synthèse et les propriétés physiques de p-nitrophénylhydrazones, de benzoylhydrazones et de 4-phénylsemicarbazones d'aldéhyde et de céto-sucres qui nous ont servi comme produits de départ pour la synthèse des composés décrits dans le chapitre III.

Dans le chapitre III nous décrirons en premier lieu, la synthèse de gem-azoacétates par oxydation de p-nitrophénylhydrazones dérivés de céto-sucres et nous étudierons les réactions en milieu fortement basique de ces composés qui soit se transforment en gem-azoalcools, soit se réarrangent en N-aminolactames, suivant la structure du reste glycosyle et les conditions réactionnelles. Nous décrirons ensuite l'oxydation de benzoylhydrazones d'aldéhydosucres qui conduisent surtout aux C-nucléosides oxadiazoliques inversés. Nous étudierons enfin, dans ce chapitre, l'oxydation de 4-phénylsemicarbazones de céto-sucres qui nous permet d'obtenir des 2-spiro-5-phénylimino- Δ^3 -1,3,4-oxadiazolines.

Le chapitre IV sera enfin consacré à l'étude de la synthèse de 3-p-nitrophényl, 3-o-méthoxycarbonyl et 1-méthyl-3-p-nitrophényltriazénosucres, à la préparation de 1-acétyl-3-p-nitrophényltriazénosucres par acétylation des 3-p-nitrophényltriazènes, et surtout à l'étude par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, de la tautomérie des 3-p-nitrophényltriazènes et de l'équilibre entre les rotamères des 1-méthyl-3-p-nitrophényltriazènes. Nous finirons ce chapitre

en étudiant la synthèse d'homo-N-nucléosides benzotriaziniques inversés.

A la fin de chaque chapitre on trouvera une partie expérimentale où sera décrite la préparation des composés du chapitre.

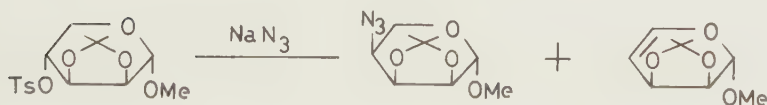
CHAPITRE I

INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE

L'étude bibliographique qui fait l'objet de ce chapitre concerne les dérivés de sucres ayant des groupements à deux ou trois atomes d'azotes adjacents. Certains de ces dérivés comme les azides, les hydrazones et les osazones, sont très répandus et bien connus en chimie des sucres. Nous les passerons brièvement en revue et ne citerons à leur sujet que des références d'intérêt général. D'autres, comme les dérivés portant une fonction azo, N-nitroso, diazo etc. sont plus rarement rencontrés et feront l'objet d'une étude plus approfondie.

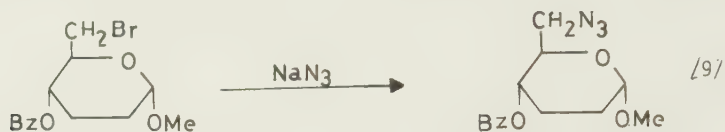
I.1. LES AZIDES

Les azido-sucres, composés particulièrement importants comme intermédiaires de synthèse [1] - [4] sont préparés dans la plupart des cas par substitution nucléophile d'un groupement sulphonyloxy par l'anion azoture (N_3^-) [5]. On peut donner comme exemple la synthèse suivante [6] effectuée récemment par l'équipe de Brimacombe qui occupe une place de choix dans ce domaine:



Les effets polaires et stériques [7] ainsi que ceux du solvant, de la température et de la nature du groupement sulphonyloxy [8] sur ce type de réaction ont été étudiés.

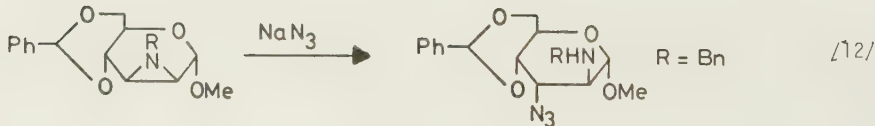
Les azides peuvent aussi être synthétisés par une réaction de substitution nucléophile sur les halogénosucres;



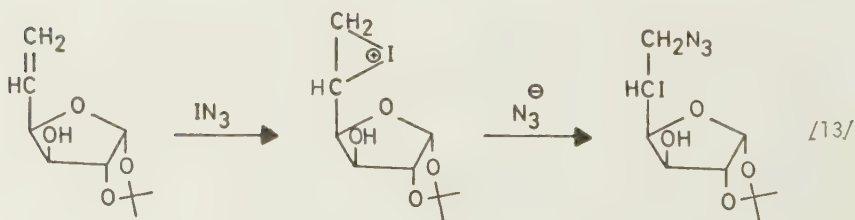
sur un époxyde [10/,



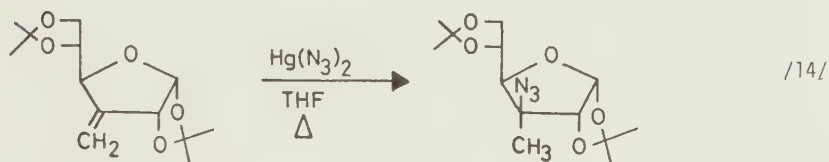
ou sur une épimine:



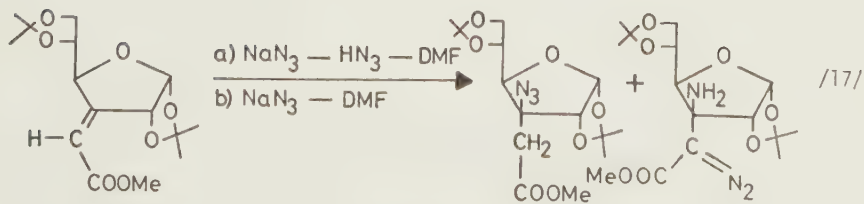
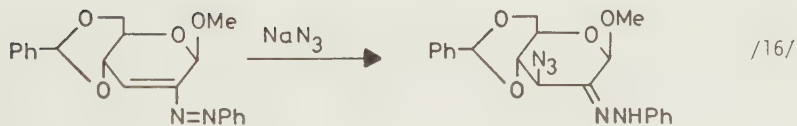
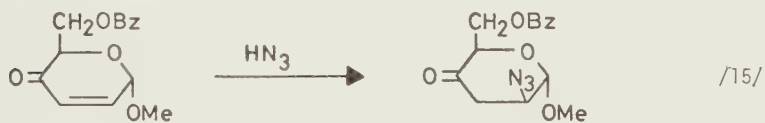
La synthèse des azides par addition électrophile sur une double liaison, est aussi un domaine réservé presque exclusivement à l'équipe de Brimacombe. Tandis que l'addition de l'azoture d'iode sur un sucre insaturé a lieu selon une orientation anti-Markovnikov:



L'azoture mercurique s'additionne normalement:



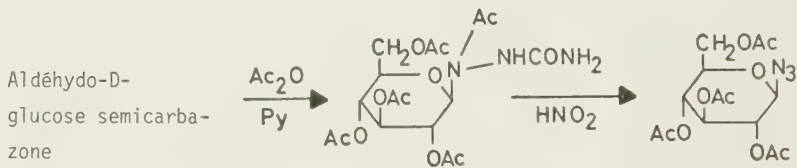
Les azides peuvent aussi être synthétisés par addition nucléophile 1,2 ou 1,4:



a) 80 % 7%

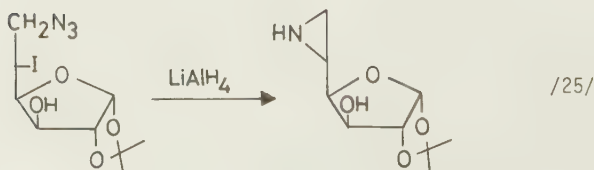
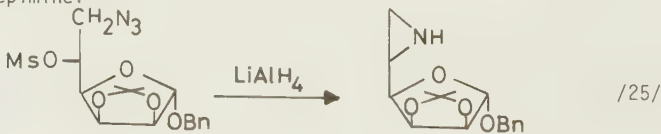
b) 2% 45%

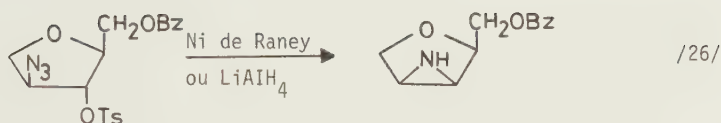
Trois autres méthodes ont été préconisées pour la synthèse des azido-sucres. La première sert à introduire sélectivement un groupement azido en position 5' des désoxyribonucléosides en traitant ces derniers par un mélange de CBr_4 , Ph_3P et LiN_3 [18]. Une deuxième méthode transforme un groupement hydrazino en un groupement azido en l'oxydant (peroxydes) en présence de N_3^- [19]. Enfin la méthode suivante peut être utilisée pour la synthèse des glycosylazides [20]:



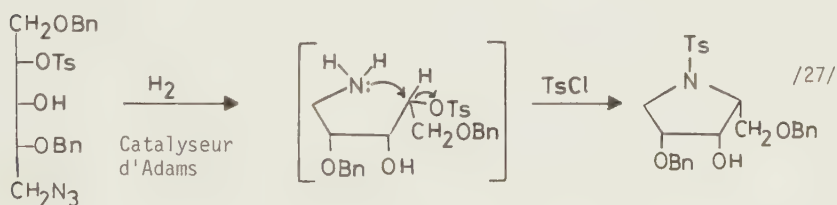
La plus grande utilité synthétique des azido sucres consiste en la synthèse des amino sucres [1] y compris des antibiotiques aminoglycosidiques [3]. La transformation de la fonction azide en amine s'effectue en général par hydrogénéation catalytique, et dans certains cas par réduction avec LiAlH_4 [21]. D'autres agents réducteurs ont été utilisés soit pour préserver une double liaison de l'hydrogénéation ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ [22] ou $\text{H}_2\text{S-Py}$ [23]), soit pour préserver un groupement halogéno fixé sur la base d'un nucléoside ($\text{Ph}_3\text{P-Py}$ puis NH_4OH) [24].

La réduction (par LiAlH_4 ou $\text{Ni-H}_2\text{NNH}_2$) d'un groupement azido ayant un groupement sulphonyloxy ou un autre bon groupement sortant en position α conduit à une épimine:

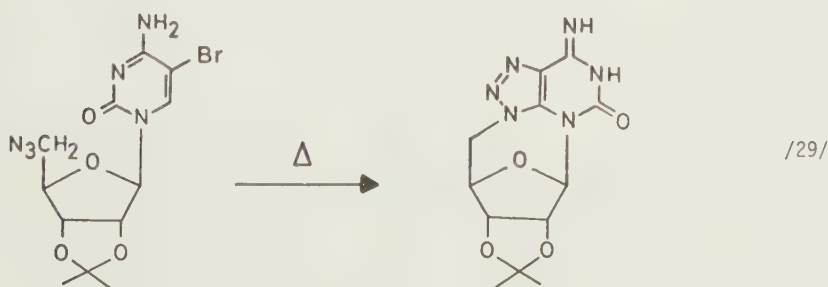




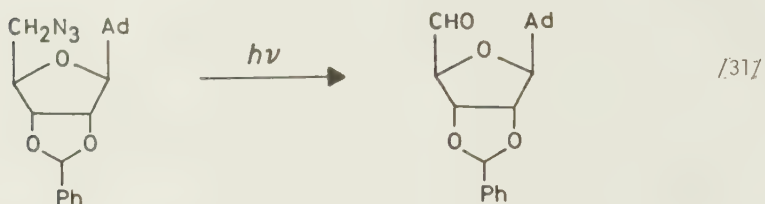
Cette méthode conduit aux N-analogues des furanoses [4] si l'on part d'un sucre linéaire ayant une distance adéquate entre le groupement azido et le groupement sulphonyloxy:



La réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 des azides avec divers dipolarophiles conduit aux nucléosides triazoliques [2/, /28/]. Un cas particulier de synthèse d'hétérocycle à partir d'un azide est représenté par l'exemple suivant:

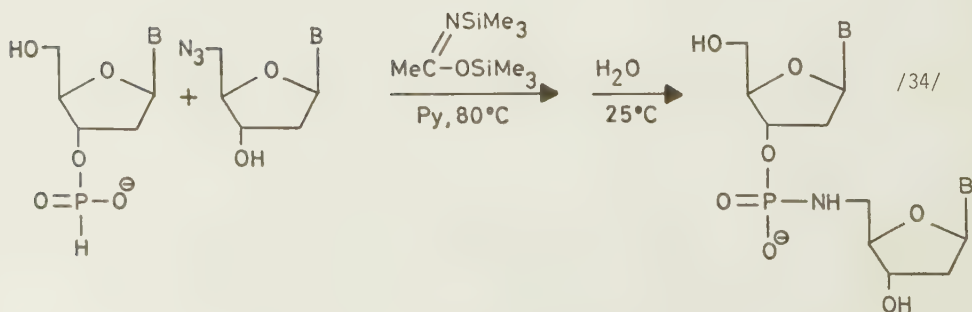
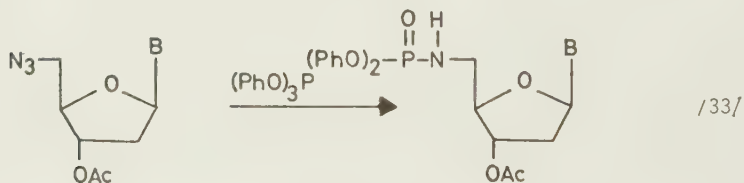


La photolyse d'une fonction azide primaire conduit à un groupement imino qui fournit par hydrolyse l'aldéhydosucre correspondant [30]:



La synthèse de cétones par photolyse d'azides secondaires n'a lieu qu'avec des rendements médiocres [32].

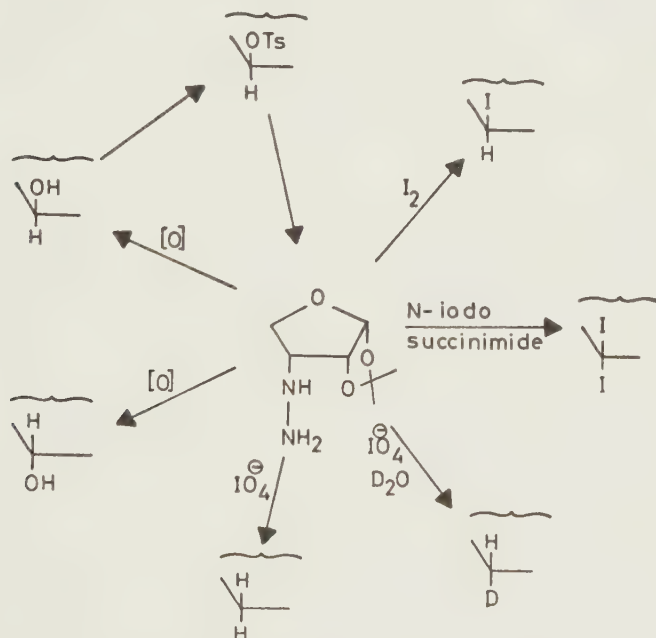
Une autre réaction importante des azides qui n'est pas encore bien exploitée, c'est la synthèse de phosphoramidates:



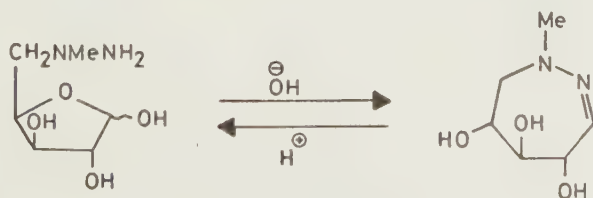
I. 2. LES HYDRAZINOSUCRES

I. 2.1. Les hydrazines

Les hydrazinosucres formés en général par substitution nucléophile d'un groupement sulfonyloxy par l'hydrazine [5] ont comme les azides le plus souvent servi à la synthèse des amines [1], [35]. Ils peuvent aussi servir d'intermédiaire pour les synthèses suivantes [36]:

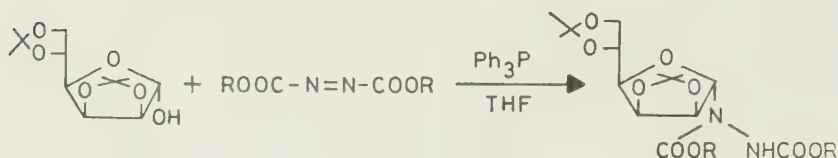


Il est également possible de transformer certaines hydrazines en hydrazones cycliques:



[37]

Les hydrazines substituées suivantes sont obtenues par action des dialkyl-azodicarboxylates sur l'hydroxyle libre d'un sucre:



/38/

I. 2.2. Les hydrazides

Les hydrazides, phénylhydrazides ou aroylhydrazides sont en général synthétisés par une réaction d'addition déplacement entre un dérivé d'acide (aldonique ou uronique) et le dérivé hydrazinique adéquat. Ces composés servent à la synthèse d'hétérocycles oxadiazoliques (voir § III.6.).

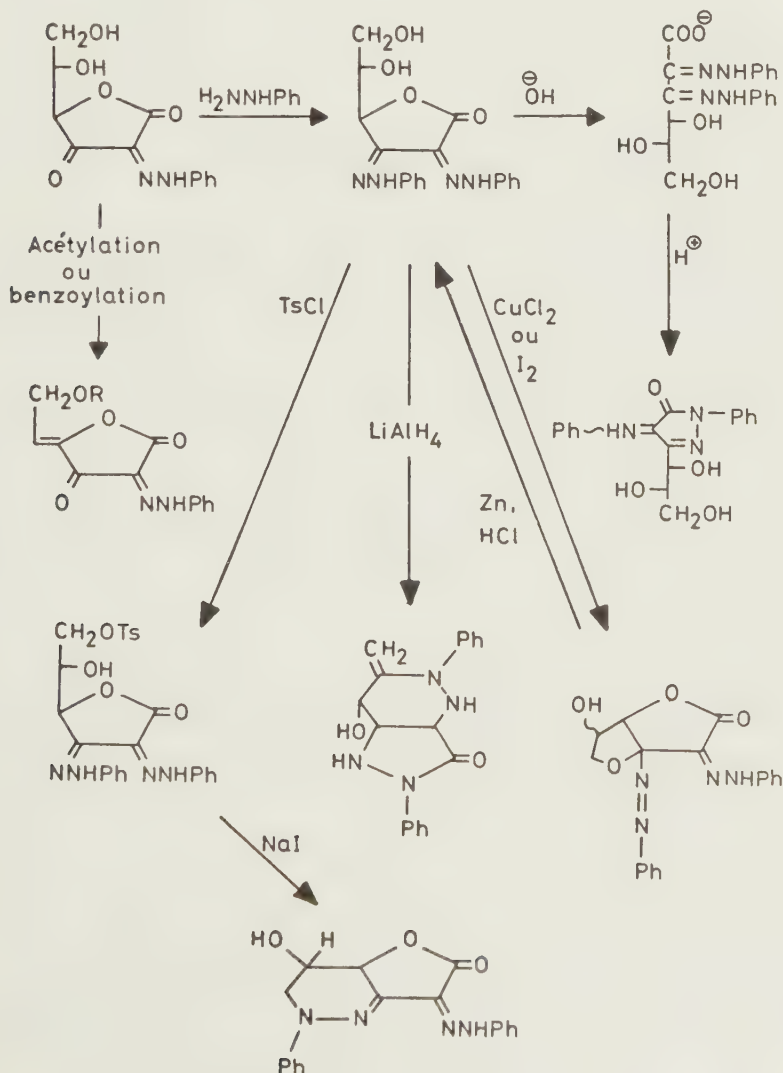
I.3. LES HYDRAZONES, SEMICARBAZONES ET BIS HYDRAZONES (OSAZONES)

Depuis la découverte des hydrazones et osazones des sucres par E. Fischer (1884), ces composés n'ont pas cessé d'intéresser les chimistes /35/, /39/, /40/. Ils ont d'abord été utilisés pour l'identification des aldoses. Plus tard les chimistes se sont intéressés à la structure et aux réactions des hydrazones et osazones et s'en sont servis comme produits de départ pour la synthèse de C-nucléosides.

I. 3.1. Arylhydrazones, bis hydrazones et bis thiosemicarbazones

Dans son livre intitulé "Dérivés hydraziniques des glucides" L. Mester /39/ a fait la revue de toute la littérature parue sur ces composés jusqu'en 1965. H. Simon et A. Kraus ont résumé les travaux accomplis jusqu'en 1976 sur "La formation et les transformations des phénylhydrazones et osazones des carbohydrates" /40/. Pour un résumé du mécanisme de formation, de la structure et des principales réactions des osazones on peut aussi se référer au livre de

Ferrier et Collins [41]. C'est pourquoi, en ce qui concerne les osazones nous nous bornerons à mentionner la structure et les réactions de la phénylhydrazone et de l'osazone de l'acide déhydro-L-ascorbique, qui ne se comporte pas comme les autres osazones (schéma suivant) [42] - [45]:



Par exemple l'oxydation de l'osazone I avec CuCl_2 ne conduit pas à un osotriazole comme dans le cas général, mais au composé II qui comporte un groupement phénylazo. Ce schéma de réactions est aussi valable pour certains analogues de l'acide déhydro-L-ascorbique ainsi que dans les cas où le groupement phényle est remplacé par un autre groupement aryle [46] - [50].

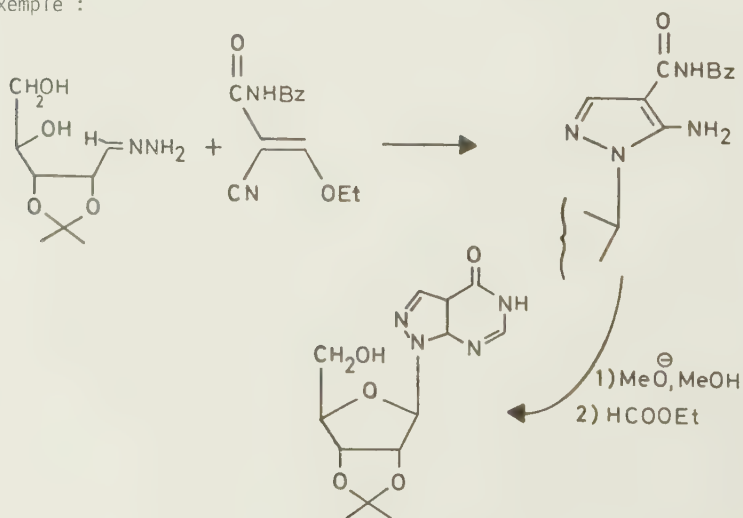
Signalons aussi la synthèse de bis guanylhydrazones et de bis thiosemicarbazones d'aldoses [64].

I.3.2. Utilisation d'hydrazones, de semicarbazones et de thiosemicarbazones pour la synthèse d'autres dérivés

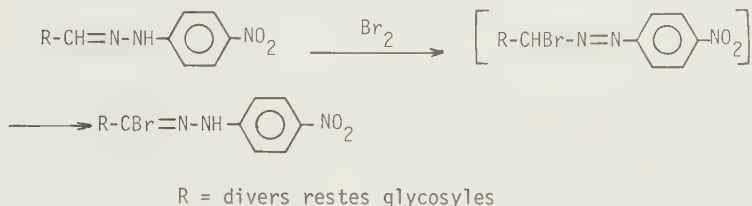
La synthèse de C-nucléosides à partir d'hydrazones, de semicarbazones et de thiosemicarbazones a été traitée par F. Perret dans la première partie de sa thèse [126] parue en 1974. D'autres synthèses de ce genre ont été effectuées depuis.

Les analogues carbocycliques de D, L-5-azapseudouridine, de 2-thio-6-azapseudouridine et de pyrazofurin A ont été synthétisés par G. Just et S. Kim par la cyclisation de semicarbazones, thiosemicarbazones et de carbométhoxyméthylhydrazones respectivement [51], [52]. Des nucléosides pyrazoliques et pyrazolopyrimidiques ont été synthétisés par des cyclocondensations à partir d'hydrazones de dérivés du ribose [53] - [55].

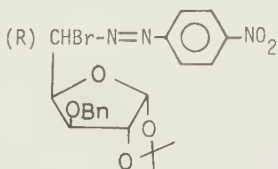
Par exemple :



La synthèse de C-nucléosides pyrazoliques à partir de bromures d'hydrazonoyle a constitué l'un des sujets de recherche de notre laboratoire. Les bromures d'hydrazonoyle ont été obtenus en traitant des p-nitrophénylhydrazones d'aldéhydrosucres par un équivalent de brome [56] - [58] :



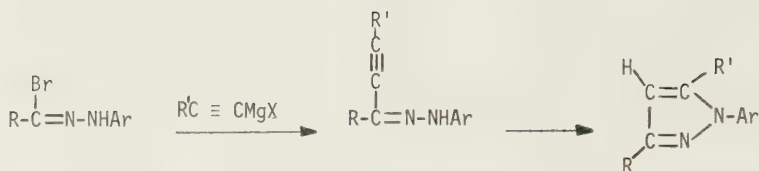
La conformation et l'équilibre syn-anti des p-nitrophénylhydrazones de départ ont été étudiés par la spectroscopie de RMN [59]. Le mécanisme de bromation de ces hydrazones a été étudié [60], [61] et les intermédiaires gem-bromoazo, postulés pour ce type de réaction dans l'hypothèse d'un mécanisme $S_E 2'$, ont été mis en évidence par la spectroscopie de RMN et l'un de ces composés :



a été isolé à l'état cristallin. On obtient à partir d'une même hydrazone, deux dérivés gem-bromoazo diastéréoisomères. Ces composés peu stables, sont l'objet d'une réaction de prototropie conduisant aux bromures d'hydrazonoyle correspondant.

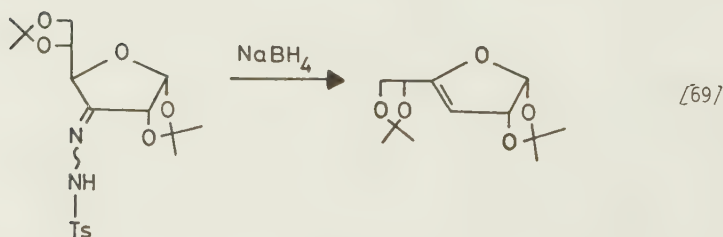
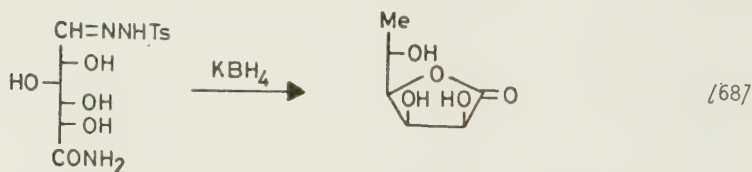
La cycloaddition dipolaire des nitrilimines générées in situ depuis les bromures d'hydrazonoyle, fournit des pyrazoles avec les dipolarophiles acétyléniques [58], [60], [62] et des pyrazolines avec les dipolarophiles éthyléniques [57], [58].

La réaction des bromures d'hydrazonoyle avec les bromures d'alkynylmagnésium conduit aux phényléthynylhydrazones qui se cyclisent à leur tour en pyrazoles [56], [57], [63].



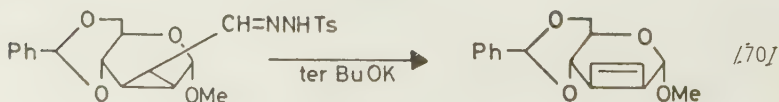
La synthèse d'hétérocycles oxadiazoliques à partir de benzoylhydrazones et de 4-phénylsemicarbazones dérivés de sucres fait l'objet d'une partie de cette thèse et sera discutée aux paragraphes III.6. et III.7. La réduction des phénylhydrazones a été utilisée pour la synthèse d'aminosucres [65] - [67].

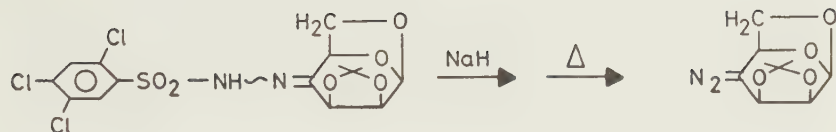
La réduction des tosylhydrazones permet d'obtenir des désoxysucres:



La raison pour laquelle un dérivé insaturé a été obtenu dans cette dernière réaction, n'a pas été déterminée.

Les produits suivants ont été obtenus en traitant des tosylhydrazones par une base:

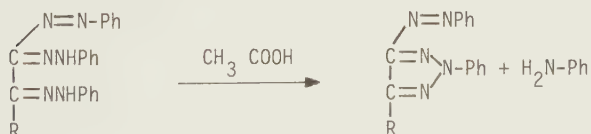




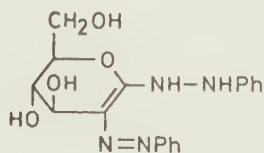
D'autres réactions d'hydrazones seront présentés au paragraphe suivant.

I.4. DERIVES DE SUCRES AYANT UN GROUPEMENT AZO

Les premiers dérivés de sucres contenant une fonction azo ont été les formazanes des aldoses synthétisés la première fois en 1892 [39]. Ces composés s'obtiennent par action de sels de benzènediazonium sur les phénylhydrazones. Plus tard des dérivés formazyliques des osazones ont aussi été synthétisés [39]. Ces dérivés se transforment en phénylosotriazoles par courte ébullition dans l'acide acétique [39]:

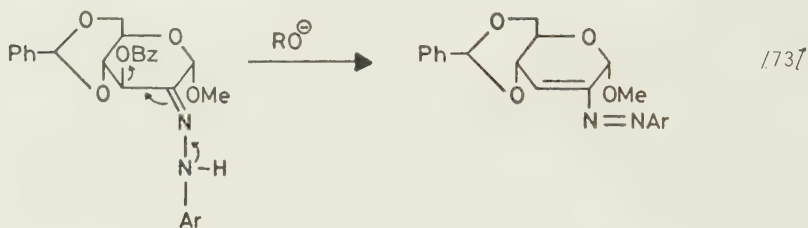


D'autres composés portant un groupement phénylazo sont les déhydroosazones [39]:

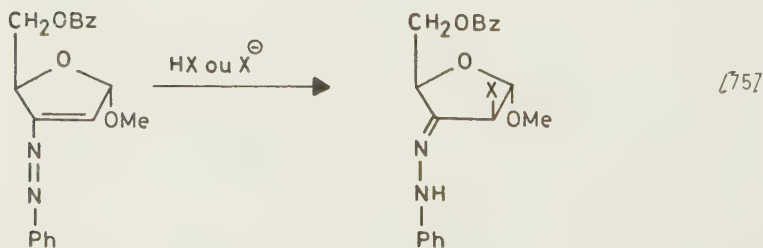


déhydro-D-glucosazone

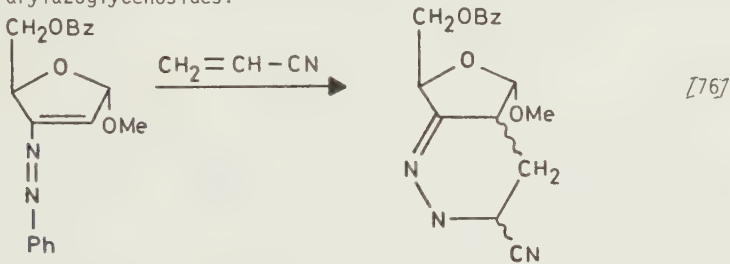
Un autre type moins habituel de composés ayant un groupement azo est constitué par les "arylazo glycosides" dont la préparation et l'exploitation comme intermédiaires de synthèse a été faite par l'équipe de Collins et Overend [72] - [77]. Ces composés sont obtenus à partir d'arylhydrazones portant un bon groupement sortant (OTs ou OBz) sur le carbone α par rapport au groupement hydrazono. Par exemple:



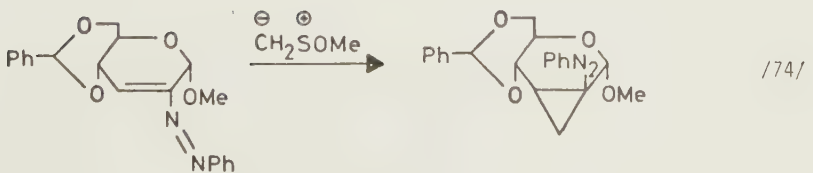
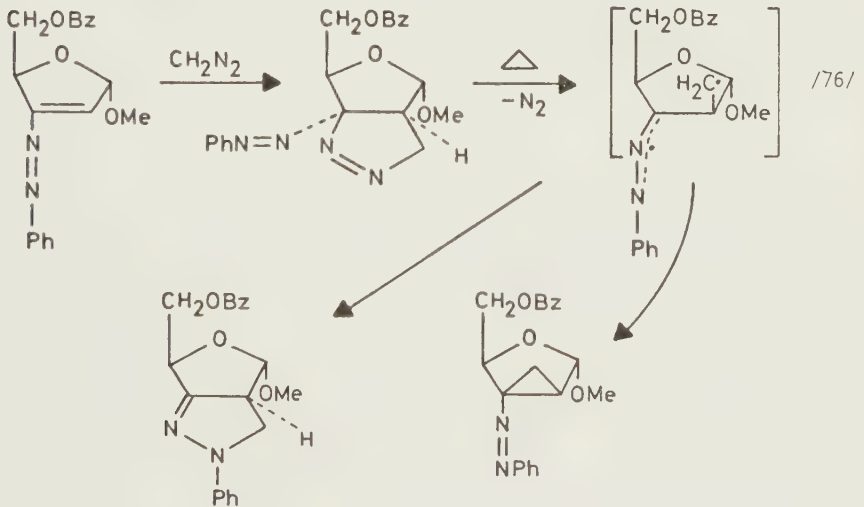
Les réactions d'addition 1,4 de différents nucléophiles sur ces composés se produisent d'une manière stéréosélective et conduisent à des hydrazones portant divers substitutions en position α . Par exemple:



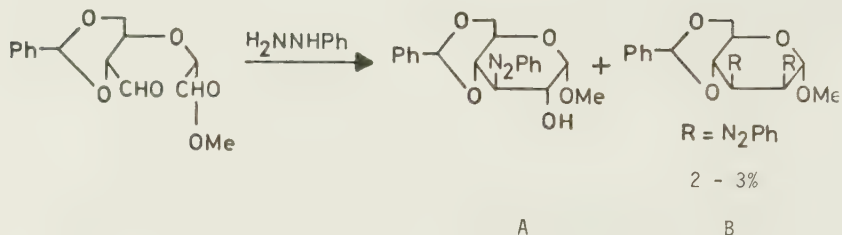
Avec l'acrylonitrile une cycloaddition lente de type 2+4 se produit sur les arylazoglycénosides:



Le diazométhane et le méthylure de diméthylloxosulphonium effectuent une addition 1,2 cis sur la double liaison C-C de ces composés:

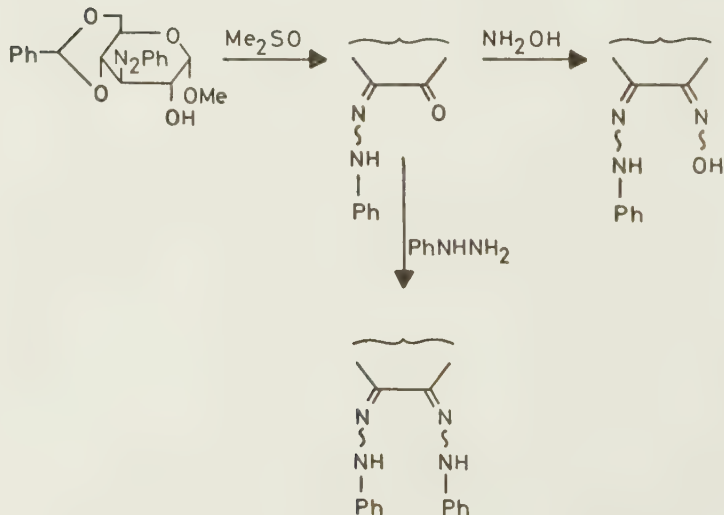


Deux autres composés portant des groupements phénylazo ont été synthétisés par la voie suivante [78]:

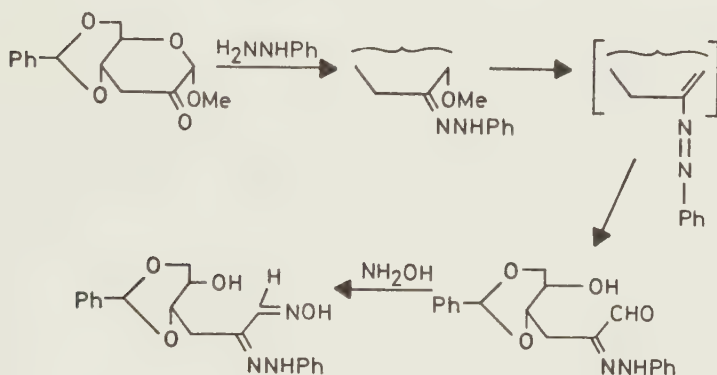


Le produit B conduit à une diamine par hydrogénation catalytique et à une bis phénylhydrazone lorsqu'il est traité par du méthanolate.

Le produit A a été utilisé pour la suite de réactions suivantes [79]:



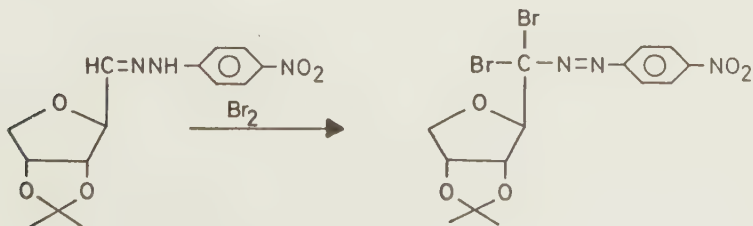
Un autre composé portant un groupement hydrazono et un groupement oxime a été synthétisé comme suit par l'intermédiaire d'un phénylazoglycénoside instable [80]:



A part les phénylazohydroperoxydes qui se forment par oxydation des phénylhydrazones d'aldoses par l'oxygène [81], les azosucres ayant une autre fonction, géminal par rapport à la fonction azo, sont encore rarement rencontrés et les seuls composés existants de ce type ont été synthétisés dans notre laboratoire. Ce sont:

- Les dérivés gem-bromoazo instables qui se transforment en bromures d'hydrazonoyle [56] - [63] (voir § I. 3.2.).
- Les dérivés gem-dibromoazo qui s'obtiennent soit par bromation du dérivé monobromé, soit par bromation directe de l'hydrazone correspondant [82].

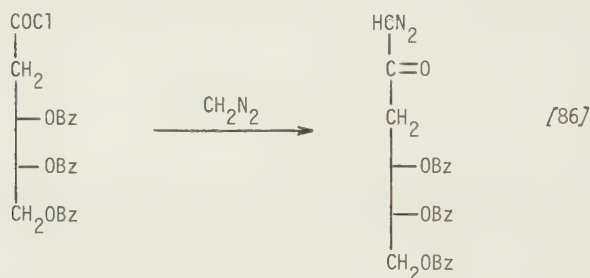
Par exemple:



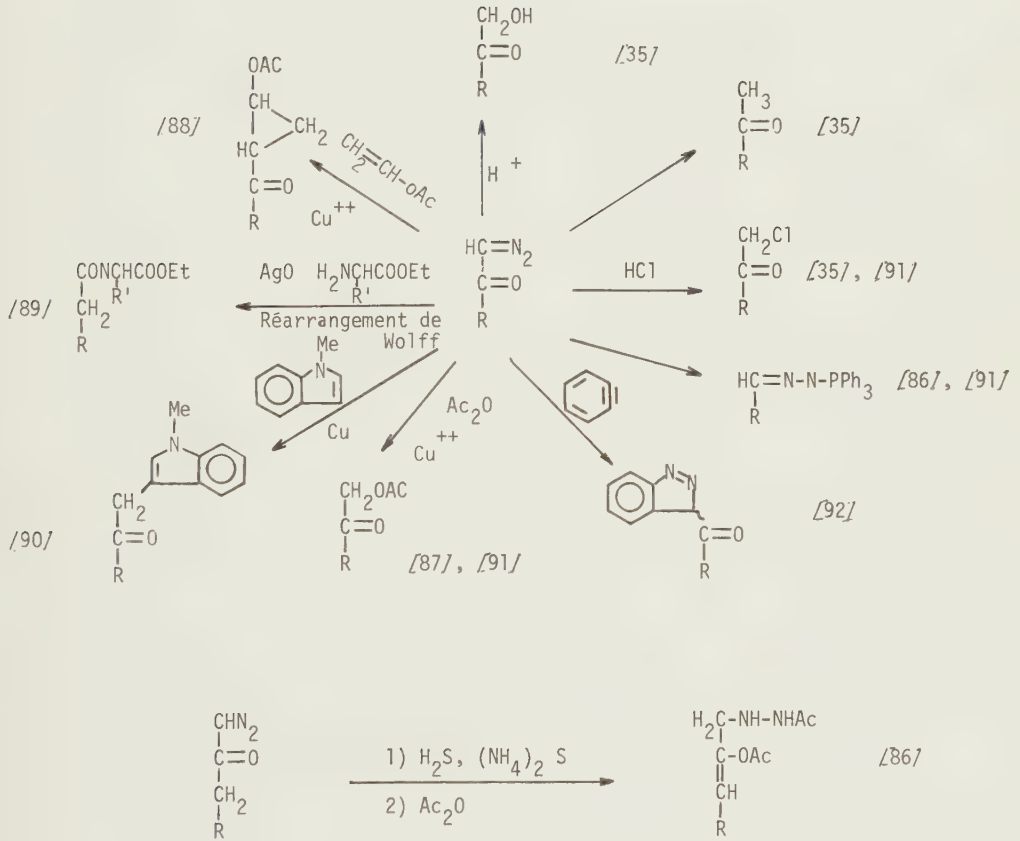
- Les gem-azoacétates [83] - [85] et gem-azoalcools [84], [85] dont la synthèse et les réactions constituent une partie de la présente thèse (voir § III.1. à III.4.).

I.5. LES DIAZOSUCRES

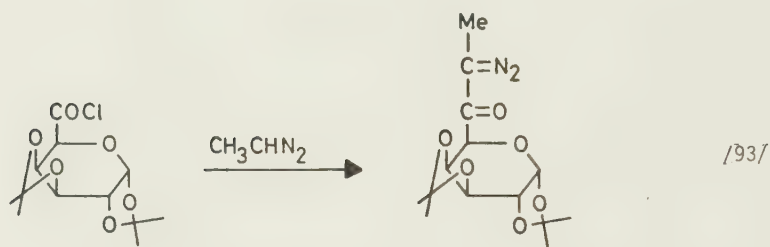
Les composés diazo les plus répandus en chimie des sucres sont les α -diazocétones dont la préparation et l'utilisation pour la synthèse des cétooses et déoxycétones a été mise au point par Wolfrom [35]. Exemple:



Les α -diazocétones sont devenues d'importants intermédiaires de synthèse dont l'utilisation est illustrée dans le schéma de la page suivante où R correspond à différents restes glycosyles. Une partie de ces réactions procède par un intermédiaire carbénique.

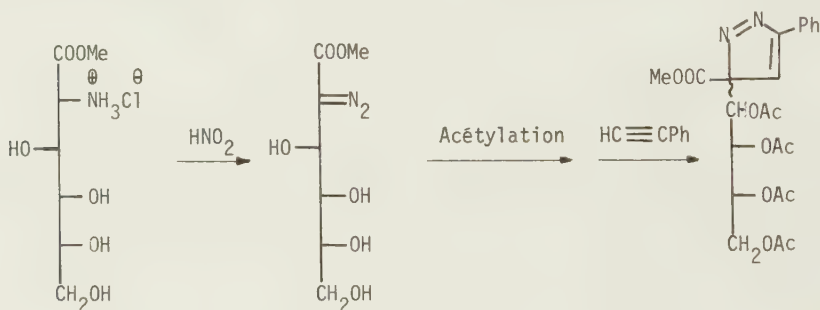


Le diazoéthane a aussi été utilisé pour la synthèse d'une α -diazocétone:



Cette dernière a été utilisée pour préparer des dérivés de la Lincosamine /94/, /95/.

D'autres diazosucres ont été préparés par diazotation d'aminosucres /96/



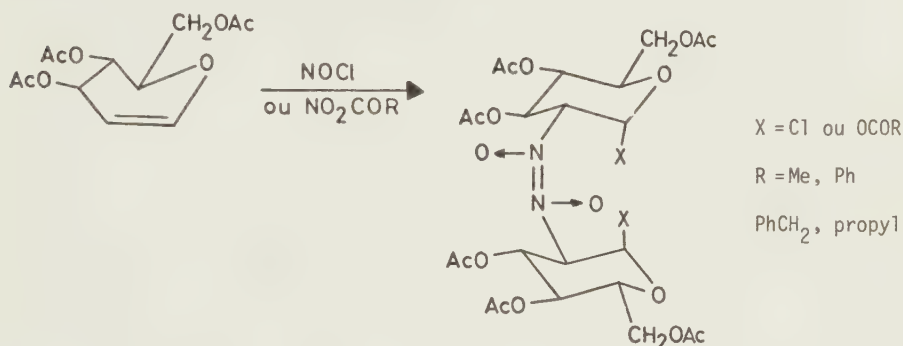
La photolyse et la thermolyse du diazosucre ainsi préparé ont été étudiées.

On a vu au paragraphe I.3.2. la synthèse d'un diazosucre à partir d'une 2,4,5-trichlorobenzènesulfonylhydrazone.

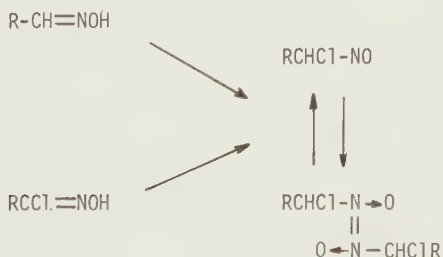
Au paragraphe I.7. on passera en revue la formation de diazosucres à partir de dérivés N-nitrosoacétamido.

I.6. DIMERES NITROSO

Les dimères nitroso se forment par addition du chlorure de nitrosoyle [35], [97] - [100] ou d'un acyl nitrile [101] sur la liaison double d'un glycal:



La chloration d'oximes d'aldéhydosucres [56], [58] effectuée dans notre laboratoire conduit par un mécanisme $\text{S}_{\text{E}}2'$ aux dérivés gem-chloronitroso qui sont en équilibre avec leurs dimères et qui s'isomérisent en chlorures d'hydroxymoyles [102]:



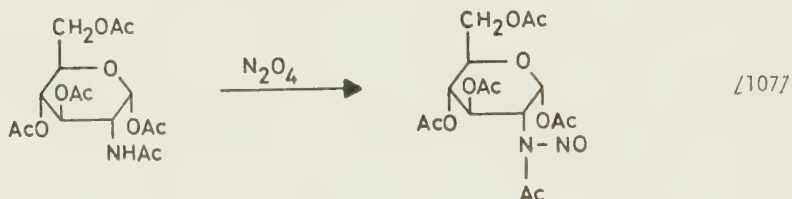
R : divers restes glycosyles.

I.7. DERIVES N-NITROSO

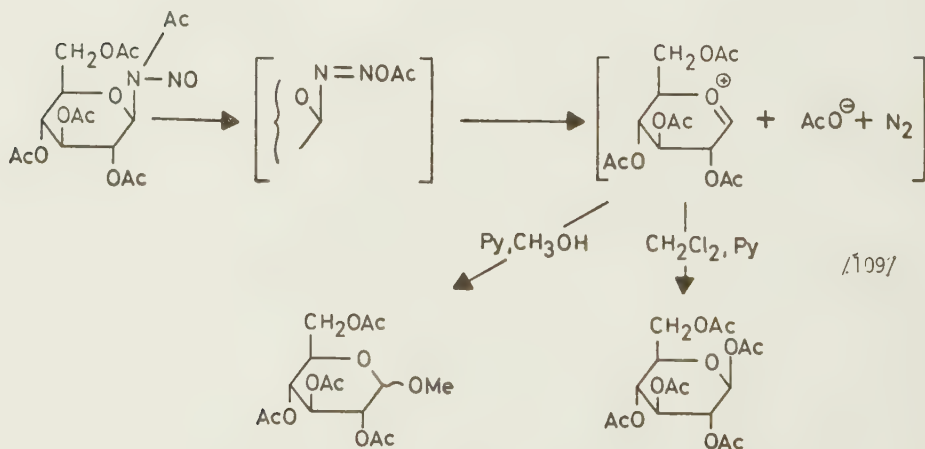
I.7.1. Les N-nitrosoacétamides

La réaction d'un aminosucre acétylé avec le chlorure de nitrosyle [103] - [105] ou le N_2O_4 [106] - [109] conduit aux N-nitrosoacétamides.

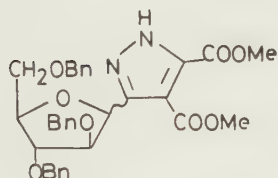
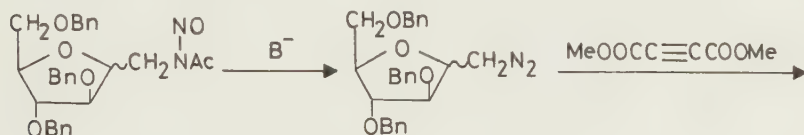
Exemple:



Ces composés se réarrangent en un azoester intermédiaire qui peut se transformer après une perte d'azote en un carbocation attaqué par un nucléophile du milieu réactionnel [103] - [106], [109], [110]:

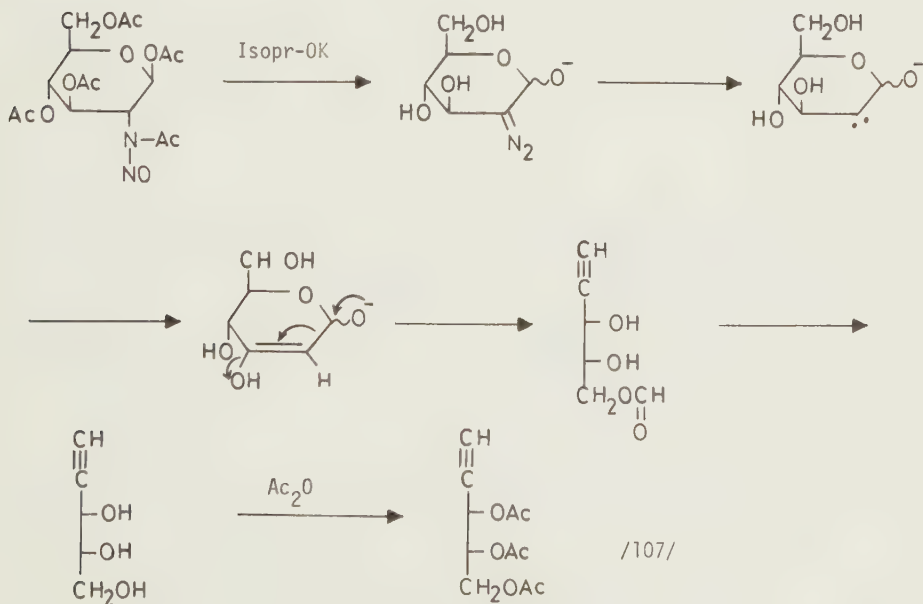


Traités par une base les N-nitrosoacétamides se transforment en un dérivé diazo dont on peut tirer parti soit par une réaction de cycloaddition dipolaire 1,3:



/108/

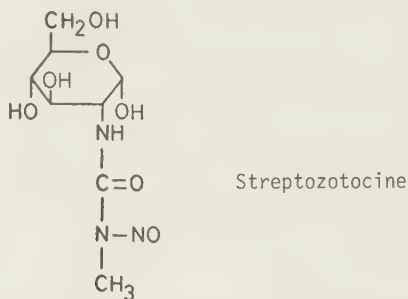
soit par l'intermédiaire carbénique qu'il peut générer:



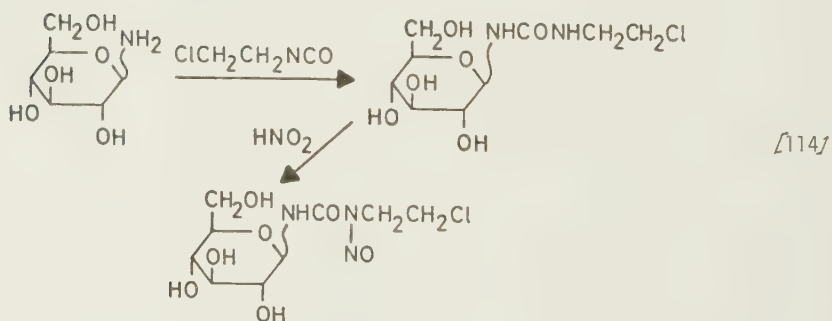
/107/

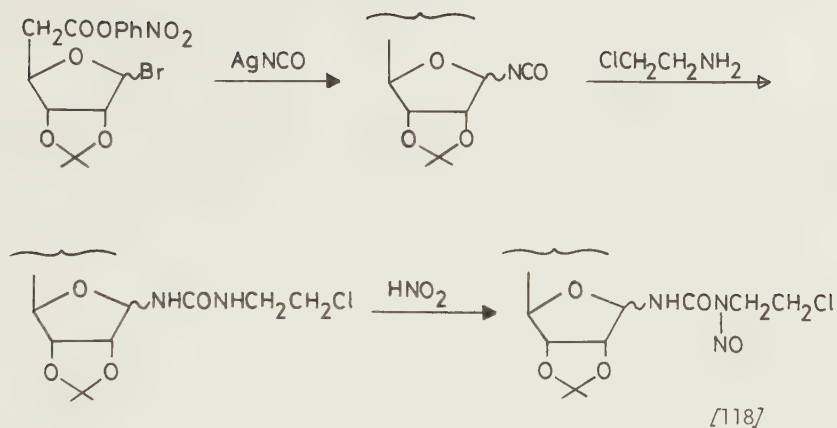
I.7.2. Les N-nitrosourées

Après la détermination de la structure de l'antibiotique Streptozotocine [111] plusieurs équipes de chercheurs se sont mis à synthétiser les analogues

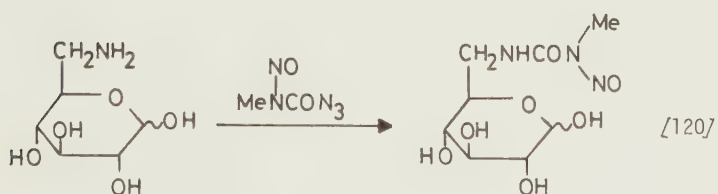


de celui-ci [112] - [120]. Deux méthodes ont été utilisées pour la synthèse de ces dérivés. La première consiste à faire une nitrosation sur une alkylurée dérivée de sucre [112] - [118], deux voies différentes étant possible pour arriver à ce dernier :



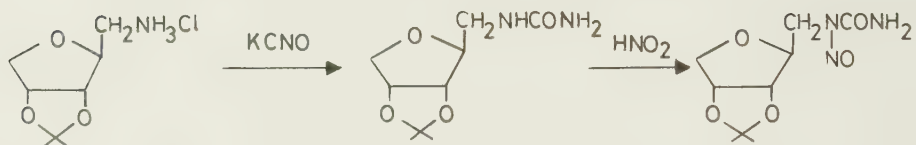


La deuxième méthode utilise la réaction d'un aminosucre avec un N-alkyl-nitrosocarbamoylazide [119], [120] :



Beaucoup de ces composés sont doués d'activités antitumorale et antileucémique.

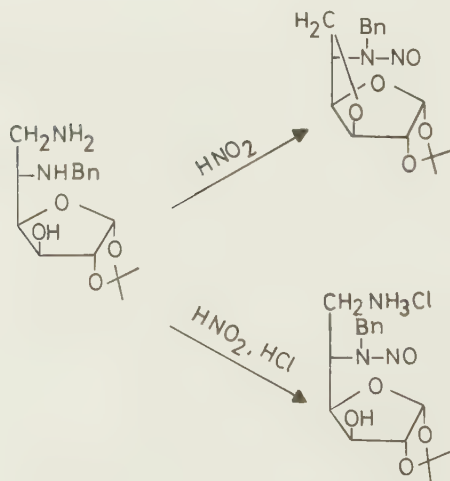
Une nitrosourée ayant le groupement nitroso sur l'azote lié au reste glycosyle a été synthétisée par la voie suivante [121]:



Sous l'action d'une base ce dérivé génère un diazosucre utilisé pour une cycloaddition dipolaire 1,3.

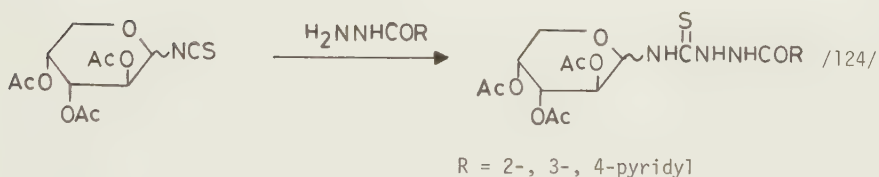
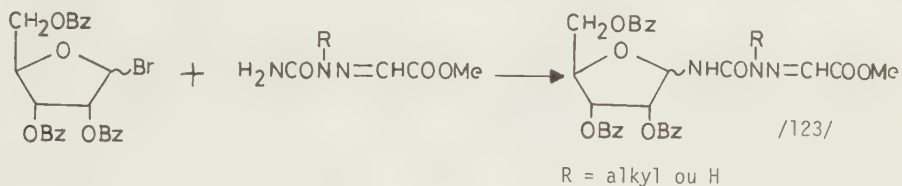
I.7.3. Dérivés N-nitroso d'un aminosucre secondaire

La réaction de HNO_2 sur le diaminosucre suivant a été étudiée [122]:

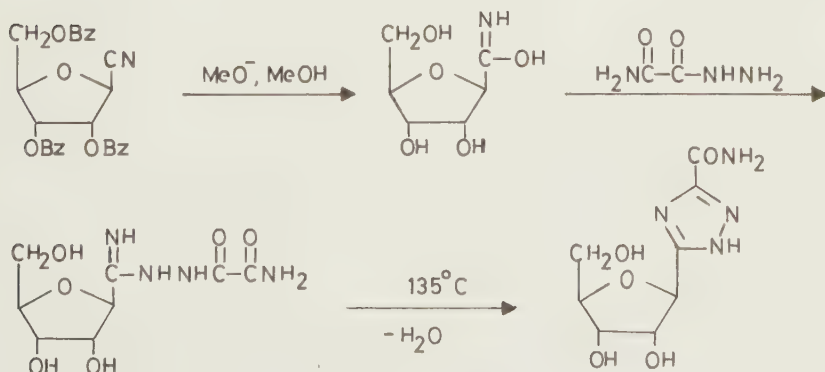


I.8. AUTRES DERIVES TRIAZOTES DE SUCRES

Les thiosemicarbazides et semicarbazones suivants ont été synthétisés par les voies indiquées:

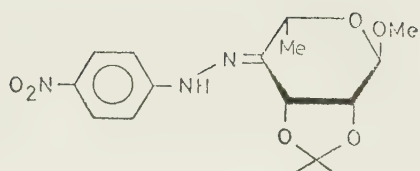


Le dérivé suivant a été synthétisé comme précurseur de l'analogue C-nucléosidique du virazole /125/:

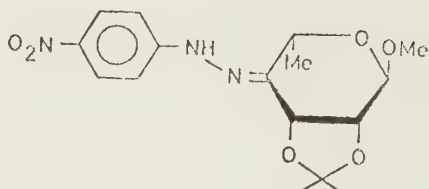


La synthèse de triazénosucres sera traitée au chapitre IV de cette thèse.

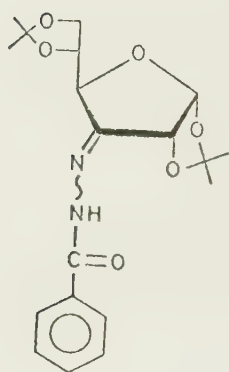
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE II



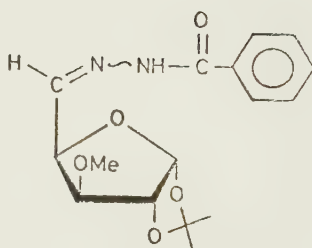
1



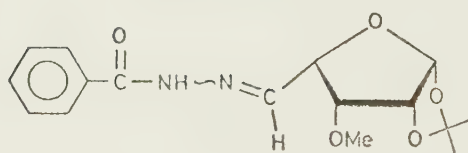
2



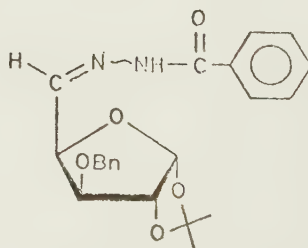
3



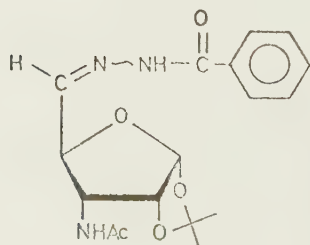
4



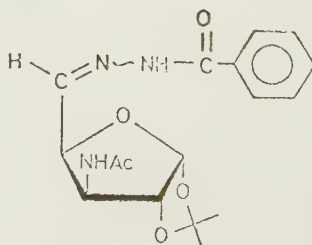
5



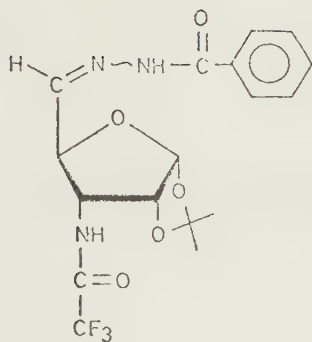
6



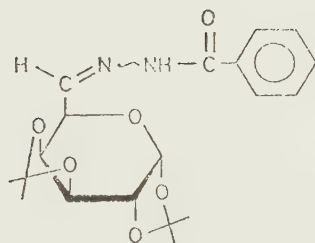
7



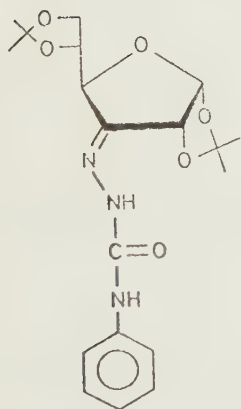
8



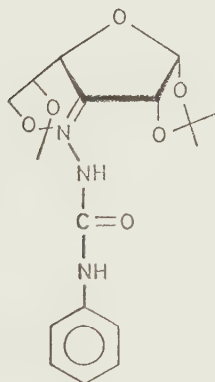
9



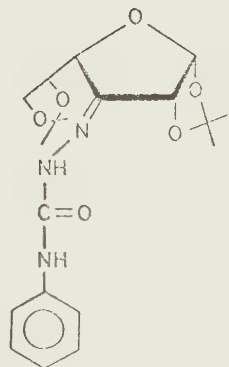
10



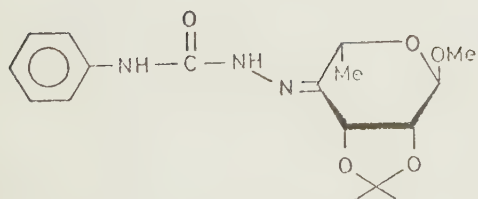
11



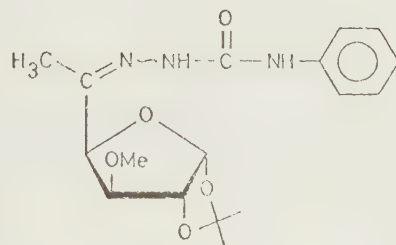
12



13



14



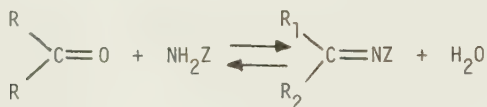
15

CHAPITRE II

SYNTHESE ET ETUDE STRUCTURALE D'HYDRAZONES ET DE SEMICARBAZONES

II.1. INTRODUCTION

Les hydrazines et les semicarbazides réagissent avec les composés carbonylés (aldéhydes et cétones) pour donner respectivement des hydrazones et des semicarbazones.

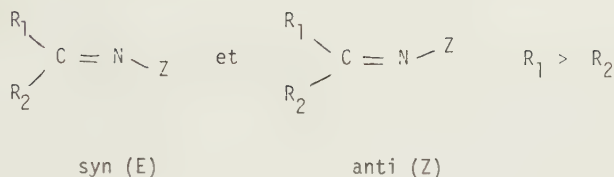


Ces réactions sont en général réversibles, mais pour un même composé carbonylé, la réaction avec la semicarbazide sera moins complète que la formation de la phénylhydrazone dans les mêmes conditions [136/.

Le mécanisme de la condensation de la semicarbazide avec les composés carbonylés a été étudié parallèlement à l'étude du mécanisme de formation des oximes [137/, [138/.

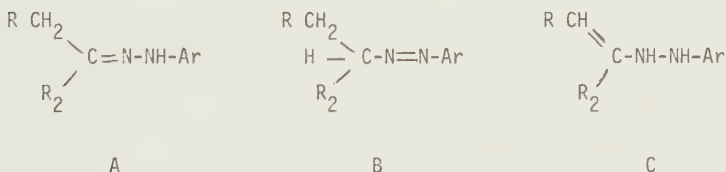
Dans le cas de la formation des semicarbazones l'étape d'addition de NH_2Z à la double liaison >C=O ainsi que l'étape d'élimination d'eau sont soumises aux catalyses acides générales et/ou spécifiques [139/. La formation de la semicarbazone peut aussi être catalysée par les amines aromatiques primaires [140/.

Dans ces réactions, il existe la possibilité de formation de deux isomères géométriques nommés syn et anti suivant la position des groupements fixés sur le carbone de la liaison double.



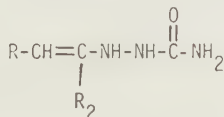
Des études en spectroscopie de résonance magnétique nucléaire des semi-carbazones et d'arylhydrazones, d'aldéhydes et de cétones aliphatiques ont montré qu'en solution l'isomère le plus stable (syn par rapport à R_2) existe en plus grande quantité [141/, [142/, [143/. Mais il n'est pas possible de déterminer quel isomère se forme le premier pendant la réaction, puisque en solution, surtout en présence d'un acide, ces deux formes sont en équilibre. Les mêmes observations ont été faites lors de l'étude par la RMN des p-nitrophénylhydrazones d'aldéhydosucres [59/.

Dans les arylhydrazones il y a la possibilité non seulement d'avoir la forme hydrazone (A), mais aussi les formes tautomères azo (B) et ènehydrazine (C).



Bien que des études polarographiques apportent dans certains cas la preuve de l'existence des tautomères B et C en solution dans le méthanol à des pH différents [144/, les spectroscopies IR, Raman [144/ et RMN [145/, [59/, montrent que ces produits n'existent que sous forme d'hydrazone (A). A. Jotterand [156/ a fait une revue détaillée sur l'équilibre entre les formes hydrazone, azo et ènehydrazine.

En ce qui concerne les semicarbazones, Raevski et coll. [164/, grace aux spectroscopies IR et Raman ont constaté l'absence de la forme



pour ces composés.

C'est finalement grâce à la spectroscopie RMN, qu'une analyse configurationnelle et conformationnelle détaillée a pu être effectuée dans le cas de semicarbazones et d'arylhydrazones d'aldéhydes et de cétones aliphatiques [145], ainsi que pour certains arylhydrazones dérivés d'aldéhydosucres [59] et de céto-sucres [146], [147].

II. 2. SYNTHÈSE DE BENZOYLHYDRAZONES D'ALDÉHYDOSUCRES

II.2.1. Préparation.

La méthode générale consiste à agiter dans le méthanol et en présence d'une petite quantité d'acide acétique, l'aldéhyde avec une quantité stoechiométrique de benzhydrazide. Les temps de réaction sont différents pour différents aldéhydes. Ils varient de 2 h (benzoylhydrazone 4) à quelques jours (benzoylhydrazones 7, 8 et 9).

Dans le cas de benzoylhydrazones peu solubles dans le méthanol (4,5,6,10), le produit formé précipite à la fin de la réaction, tandis que pour ceux qui sont plus solubles dans ce solvant à cause de la présence du groupement $-NH-C(=O)-R$ dans la molécule (7,8,9), il faut recourir à la chromatographie sur couche épaisse pour la purification des produits.

II.2.2. Détermination de la structure des benzoylhydrazones.

II.2.2.1. Spectroscopie infra-rouge.

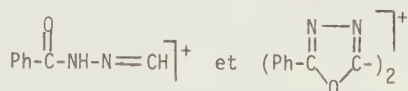
Les absorptions les plus caractéristiques de nos benzoylhydrazones sont les bandes amide I apparaissant entre 1650 et 1675 cm^{-1} et amide II se situant entre 1530 et 1570 cm^{-1} , la fréquence d'absorption relativement basse de la bande amide I étant due à la conjugaison du groupement carbonyle avec un reste phényle (les benzamides absorbent à 1660 cm^{-1}).

II.2.2.2. Spectroscopie ultraviolette.

Les spectres ultraviolets de nos benzoylhydrazones présentent deux maximums d'absorption, l'un à 206-209 nm ($8000 < \epsilon < 16000$) et l'autre à 250,5-253,5 nm ($15000 < \epsilon < 25000$). Cette dernière valeur est comparable à celle mesurée par Grammaticakis pour la benzoylhydrazone de l'acétaldéhyde (249 nm) [148]. Cet auteur désigne les deux bandes des benzoylhydrazones comme "bandes benzéniques" [149].

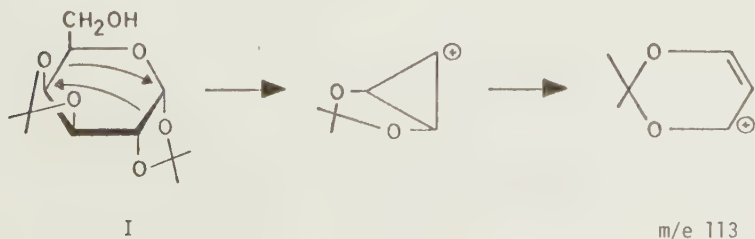
II.2.2.3. Spectrométrie de masse.

Les spectres de masse des benzoylhydrazones ont tous en commun les fragments: 77 (Ph), 105 (B_2), 121 (B_2NH_2), qui sont aussi observés pour la D-galactono-1,4-lactone-1-(2-benzoylhydrazone) par El Khadem [150]. D'autres fragments important correspondent aux masses 147, 288 et 113. Les deux premiers fragments semblent à première vue être



Ces fragments n'ont pas été signalés par El Khadem qui a par contre observé la présence d'un ion 145 de faible intensité et correspondant au 2-phényloxadiazole. Ce fragment est absent dans le cas de nos produits. L'ion 113 fait partie des fragments observés dans les spectres de masse des 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-hexofuranoses [151]. Pour les benzoylhydrazones 4-9 ce fragment a sans doute la même origine et provient du fragment  par perte d'un CHO .

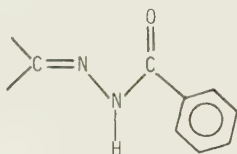
En ce qui concerne la benzoylhydrazone 10, l'ion 113 provient d'une fragmentation comparable à celle du composé I [152]:



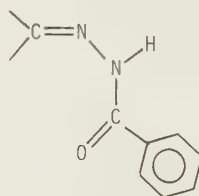
II.2.2.4. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire: Détermination de la configuration et de la conformation des benzoylhydrazones.

La spectroscopie de RMN ne nous permet pas de déterminer la conformation du groupement hydrazono des benzoylhydrazones. Mais les paramètres de RMN (déplacements chimiques et constantes de couplage) nous rendent possible la détermination de la conformation du reste glycosyle, et de la configuration au niveau de la liaison double ($C=N$), ainsi que l'étude des conformations préférés à ce niveau.

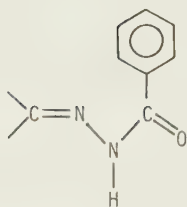
Dans ce qui va suivre nous admettons que le groupement hydrazono adopte la conformation s-trans-s-cis qui semble la plus stable à l'examen de modèles moléculaires.



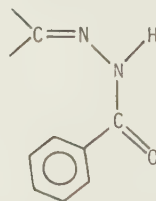
s-trans-s-cis



s-cis-s-cis



s-trans-s-trans



s-cis-s-trans

Conformations possibles du groupement benzoylhydrazono suivant la nomenclature de Cahn, Ingold et Prelog.

II.2.2.4.1. Conformation du groupe glycosyle.

Dans le tableau 1 on trouve les valeurs des constantes de couplage des benzoylhydrazones (4-10) et de quelques p-nitrophénylhydrazones correspondantes (ex: 6' est la p-nitrophénylhydrazone analogue à 6) [59], [153].

La comparaison des constantes de couplage des benzoylhydrazones xylofuranosiques 4,6 et 8 avec celles de 4', 6' et 8' montre que les premiers existent comme les dernières dans la conformation 3T_2 , habituelle dans cette série [153], [59]. La même comparaison permet d'affirmer que la benzoylhydrazone 10 existe dans la conformation 3S_5 attendue [155], [59].

Pour les benzoylhydrazones 7 et 9 le calcul des angles dièdres entre différents protons du cycle furannique à partir des constantes de couplage d'après Karplus [156] montre que l'angle entre H-1 et H-2 ($\varnothing_{H_1}^{H_2}$) doit être voisin de 50° , que $\varnothing_{H_2}^{H_3}$ doit être égale à environ 42° et que H-3 et H-4 doivent être antiparallèles. Ces considérations impliquent pour les composés étudiés une conformation 3E ce qui amène les groupements benzoylhydrazono et NHCOR à occuper une position plutôt équatoriale.

Pour la benzoylhydrazone 5 les mêmes calculs conduisent aux résultats suivants:

$$\varnothing_{H_2}^{H_1} \sim \varnothing_{H_3}^{H_2} \sim 40^\circ$$

$$\varnothing_{H_4}^{H_3} \sim 15^\circ$$

Ces résultats correspondent à une conformation E_2 .

II.2.2.4.2. Configuration et conformation au niveau de la liaison double $C=N$

La présence d'un second isomère n'a pu être observé pour aucune de nos benzoylhydrazones. D'après Karabatsos [157], [145], le critère le plus sûr de la configuration d'une hydrazone d'aldéhyde est la valeur de τ_{H_α} , qui est plus faible pour l'isomère E que pour l'isomère Z.

TABLEAU 1 : Constantes de couplages (en Hz) des benzoylhydrazones et de quelques unes des p-nitrophényl-hydrazones correspondants.

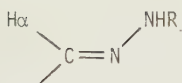
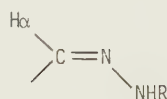
No du composé	4	4'	6	6'	8 ^a	8',b	5	7	9 ^c	10'	10' ^d
J _{1,2}	3,7	3,8	3,75	3,6	3,7	3,9	3,6	3,5	3,6	4,4	5
J _{2,3}	0	0	0	0	0	0	4,9	4,5	4,5	2,5	2,3
J _{3,4}	3,5	3,2	3,5	3,5	3,9	3,9	7,6	9,5	9,6	8,1	7,7
J _{4,5}	6,6	6,9	6,5	6,8	5,9	6,3	7,6	6,75	6,8	1,8	1,7
J _{5,6}										5,6	6,2

a : solvant C₅D₅N

b : solvant CD₃ COCD₃

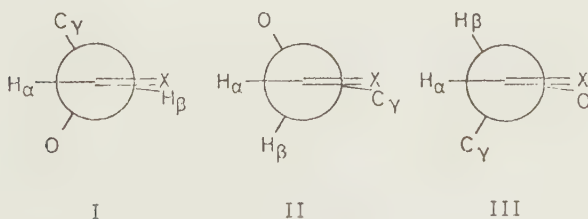
c : solvant CD₃OD + CF₃COOH

d : solvant CDCl₃ + DMSO d₆

isomère E (syn)isomère Z (anti)

N'ayant pas à notre disposition deux isomères différents pour les composés de cette série nous avons essayé de comparer nos benzoylhydrazones aux isomères E et Z de quelques p-nitrophénylhydrazones ayant les mêmes restes glycosyles que nos composés. Le tableau 2 montre que les τ_{H_α} des benzoylhydrazones (sauf celui du composé 8) sont du même ordre de grandeur que les τ_{H_α} des p-nitrophénylhydrazones E, et plus déblindés que ceux des p-nitrophénylhydrazones Z. Ce qui nous conduit à attribuer à nos benzoylhydrazones une configuration E. Ceci est en accord avec les observations de Karabatsos /143/, /145/ pour les arylhydrazones qui indiquent que l'équilibre entre les formes E et Z est déplacé vers la forme E lorsque l'encombrement du groupement alkylidène augmente.

Tronchet et coll. / 59/ ont établi par une étude conformationnelle détaillée de nitrophénylhydrazones d'aldéhyde sucres au niveau de la liaison $\sigma^{sp^2} - sp^3$, que les conformations préférés à ce niveau sont comme dans les alcènes, aldéhydes et oximes /158/, les conformations éclipsées (I, II et III).



Pour les benzoylhydrazones 4 et 6 les constantes de couplage $J_{\alpha,\beta}$ ($J_{4,5}$) sont très voisines de celles des p-nitrophénylhydrazones analogues 4' et 6' (tableau 1). Ce qui signifie que dans le cas de ces composés les molécules sont également distribuées entre les conformations I et III, la conformation II étant exclue à cause de l'interaction entre la paire d'électron de l'azote du groupement.

TABLEAU 2 : Valeurs de τ H $_{\alpha}$ des benzoylhydrazones et de quelques unes des p-nitrophénylhydrazones correspondants.

Composé No	4	5	6	7	8	9	10
p-nitrophénylhydrazone E (syn)	2,82		2,78		2,73 ^a		2,68 ^d
p-nitrophénylhydrazone Z (anti)			3,40				3,22 ^d
Benzoylhydrazone	2,45	2,0-2,3	2,59	2,36	1,77 ^b	2,5-2,6 ^c	2,50

a : solvant acétone d₆

b : solvant C₅D₅N

c : solvant CD₃OD + CF₃COOH

d : solvant CDCl₃ + DMSO d₆

azométhine et l'oxygène porté par C-3 / 59 /. La benzoylhydrazone 8 a une constante de couplage $J_{\alpha,\beta}$ différente de celles de 4 et 6, ce qui implique une distribution différente des molécules entre les conformations I et III. On peut calculer la population P_I du conformère I par l'équation

$$J_{\alpha,\beta} \text{ observé} = P_I J_t + (1 - P_I) J_g$$

Les valeurs de J_t (J_{trans}) et de J_g (J_{gauche}) utilisées étant empruntées à Karabatsos /157/ et à Tronchet / 59 /

$$J_t = 10,4 \text{ Hz} \quad J_g = 3 \text{ Hz}$$

D'après ce calcul on aura pour le composé 8 :

$$P_I = 0,4 \quad \text{et} \quad P_{III} = 0,6$$

Cette plus grande population du conformère III est également confirmée par la valeur inhabituelle de $\tau_{H\alpha}$ pour ce composé (tableau 2), $H\alpha$ étant déblindé par le carbonyle du groupement acétamido fixé sur C-3.

L'examen de modèles moléculaires des benzoylhydrazones 7 et 9 dans la conformation préférée du reste glycosyle, montre que pour ces molécules la conformation I est stériquement plus favorable que les deux conformations II et III, qu'on peut supposer d'égale importance. Le calcul nous donne pour la population de I une valeur de 0,5, les 50% restant étant partagés par les conformations II et III.

Pour la benzoylhydrazone 5 le modèle moléculaire montre que la conformation II est stériquement interdite et on obtient par le calcul :

$$P_I = 0,62 \quad \text{et} \quad P_{III} = 0,38$$

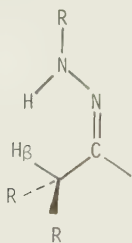
Pour le composé 10 la conformation II est également interdite et le calcul donne :

$$P_I = 0,35 \quad \text{et} \quad P_{III} = 0,65$$

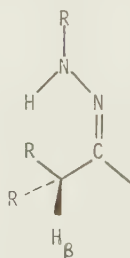
II. 3. SYNTHÈSE DU 3-BENZOYLHYDRAZONO-3-DESOXY-1,2:5,6-DI-O-ISOPROPYLIDENE-

α -D-RIBO-HEXOFURANOSE (3).

Ce composé est obtenu en faisant refluer une solution de la cétone de départ et de benzhydrazide dans le méthanol. Le produit est constitué d'un mélange des deux isomères syn et anti. On a pu obtenir l'un des isomères (syn) à l'état pur en recristallisant dans l'éthanol la benzoylhydrazone non réagie dans une réaction d'oxydation de celle-ci par le tetracétate de plomb. Cet isomère se transforme en un mélange des deux formes syn et anti lorsqu'on le met en solution dans le chloroforme. Le spectre infrarouge de ce composé a les mêmes absorptions principales que les benzoylhydrazones d'aldéhydes. L'attribution de configuration aux deux isomères peut se faire en considérant les déplacements chimiques des protons H_β en RMN. Karabatsos a étudié /157/ des arylhydrazones et semicarbazones de cétones aliphatiques simples, ainsi que d'autres dérivés de ces cétones ayant un groupement $>C=X$. Il est arrivé à conclure que H_β , lorsqu'il est en position cisoïde



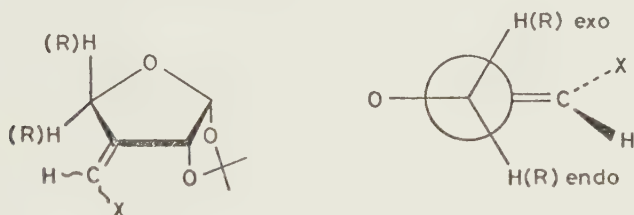
I



II

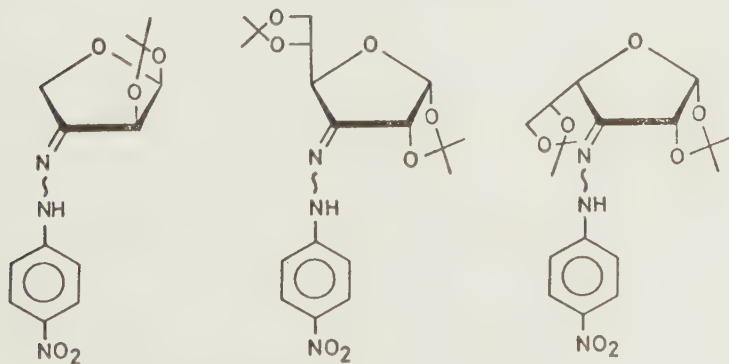
par rapport à -NHR sera plus déblindé dans la conformation I où H_β se trouve dans le plan de la liaison double que dans la conformation II, le déblindage ayant pour cause l'anisotropie de la paire d'électrons se trouvant sur l'azote portant l'hydrogène. De même H_β , lorsqu'il est en position transoïde par rapport à -NHR sera plus blindé par rapport à H_β cisoïde, s'il se trouve dans le plan de la double liaison, moins blindé par rapport à H_β cisoïde si la conformation de la molécule est analogue à II.

Tronchet et coll. [159] ont vérifié que dans les composés du type III



III

les groupements X sont susceptibles de déblinder celui des protons allyliques avec lequel ils se trouvent en disposition relative cis. C'est en considérant ce phénomène pour H-2, que J. Tronchet [147] a déterminé la configuration des isomères syn et anti de la p-nitrophénylhydrazone IV



IV

V

VI

Dans le tableau 3 sont portés les déplacements chimiques des protons H-2 et H-4 des composés IV [147], V, VI [160], et 3. H-2 est toujours plus déblindé dans l'isomère syn (NH en position cisoides par rapport à H-2) que dans l'isomère anti. Dans les composés possédant un H-4 endo, celui-ci n'est pas plus déblindé dans l'isomère anti que dans l'isomère syn comme on pourrait s'y attendre, mais il est plus blindé de 0,2 ppm. Dans l'unique exemple (IV) où τ -H-4 exo a pu être mesuré, celui-ci est plus déblindé dans l'isomère anti. L'attribution de configuration aux deux isomères géométriques de 3 peut se faire par comparaison des déplacements chimiques des protons H-2 et H-4 avec ceux des protons correspondants des composés IV et V (cf. tableau 3 et partie expérimentale). Les comportements différents de H-2, H-4 endo et H-4 exo doivent pouvoir s'expliquer par les différences des angles entre ces protons et le plan de la liaison double, mais à cause de l'absence de constantes de couplages allyliques dans les hydrazones, ces angles ne peuvent pas être calculés.

II.4. SYNTHÈSE DU METHYL-4,6-DIDESOXY-2,3-O-ISOPROPYLIDENE-4-P-NITROPHENYL-HYDRAZONO- α -L-LYXO-HEXOPYRANOSIDE (1) et (2).

La méthode de préparation est la même que celle utilisée pour les composés V et VI [160]. On obtient un mélange des deux isomères géométriques, qu'on peut séparer par une chromatographie en couche épaisse à condition d'utiliser pour la dissolution et la séparation des produits du gel de silice un solvant autre que le chloroforme (par exemple le tétrachlorure de carbone). Dans le chloroforme l'isomère de R_F 0,25 (2) moins stable, se transforme en l'isomère de R_F 0,5 (1) plus stable. Le spectre RMN de l'isomère 1 peut se faire dans le $CDCl_3$ sans qu'on observe une transformation de 1 en 2, mais 2 se transforme rapidement en 1 dans le $CDCl_3$. Pour éviter cette transformation, le spectre RMN de 2 a été fait dans du tétrachlorure de carbone. La transformation rapide de l'isomère 1 en 2 dans le $CDCl_3$ est probablement due à la petite quantité d'acide qui se forme dans ce solvant.

L'attribution de configuration aux deux isomères géométriques 1 et 2 peut se faire d'après les déplacements chimiques des protons H-3 et H-5

TABLEAU 3 : Quelques paramètres de RMN des p-nitrohydrazones

Produit	τ -H-2		$\Delta(\tau)$ syn-anti	τ -H-4 endo		$\Delta(\tau)$ syn-anti	τ -H-4 exo		$\Delta(\tau)$ syn-anti
	syn	anti		syn	anti		syn	anti	
3	4,81	4,90	- 0,09	5,18	5,39	- 0,21			
IV	4,79	4,90	- 0,11	5,08	5,30	- 0,22	5,73	5,30	+ 0,43
V	4,75	4,93	- 0,18	5,17	5,36	- 0,19			
VI	4,20	4,81	- 0,41				5,45-6,30	5,25-6,11	?

(tableau 4, fig. 1&2). Pour le composé 1, H-3 est plus déblindé et H-5 plus blindé que les protons correspondants dans le composé 2 (solvant CCl_4). Sur la base des travaux de Karabatsos (cf. § II.3.), on peut donc admettre que le composé 1 est l'isomère syn (NH en position cisoïde par rapport à H-3) et le composé 2 l'isomère anti.

Si on compare les constantes de couplage $J_{2,3}$ et $J_{1,2}$ des hydrazones 1 et 2 et celles de composés α -D-lyxo portant une double liaison >C=O , >C=N- ou >C=C< en 4 [146], on constate que l'isomère anti a comme ces derniers la conformation ${}^4\text{S}_0 \equiv {}^1\text{S}_3$, résultat confirmé par diffraction aux rayons X [161] pour les alcènes.

Pour l'isomère syn la constante de couplage $J_{2,3}$ est plus petite (5,9 Hz) et correspond d'après Karplus [156] à un angle $\varnothing$ (H_2) d'environ 30° . En outre l'apparition du N-H à un champ plus faible (H_3) (tableau 4) que le N-H anti suggère la présence d'une liaison hydrogène entre ce proton et l'oxygène du cycle dioxolane porté par C-3. Ce type de liaison hydrogène a déjà été observé pour des hydrazones d'aldéhyde [59] et de céto-sucres [147]. Ces observations peuvent être expliquées par une conformation proche de ${}^1\text{C}_4$. Cette hypothèse a pu être vérifiée par les changements produits dans le spectre RMN de 1 par addition de DMSO-d_6 (tableau 4). Les signaux correspondant à N-H et H-3 se déblindent, $J_{2,3}$ augmente et $J_{1,2}$ diminue, et ces modifications sont d'autant plus fortes que la quantité de DMSO-d_6 ajoutée est plus importante. L'augmentation de la constante de couplage $J_{2,3}$ qui atteint une valeur intermédiaire (6,6 Hz) par rapport à 5,9 Hz (solvant CCl_4) et 7,7 Hz (isomère anti) montre bien que la rupture de la liaison hydrogène amène un changement de conformation du cycle et qu'on observe l'équilibre conformationnel suivant:

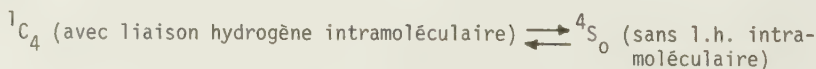


Figure 1 : Spectre de RMN de la p-nitrophénylhydrazone 1 dans CCl_4 et CCl_4 + 60% DMSO-d_6

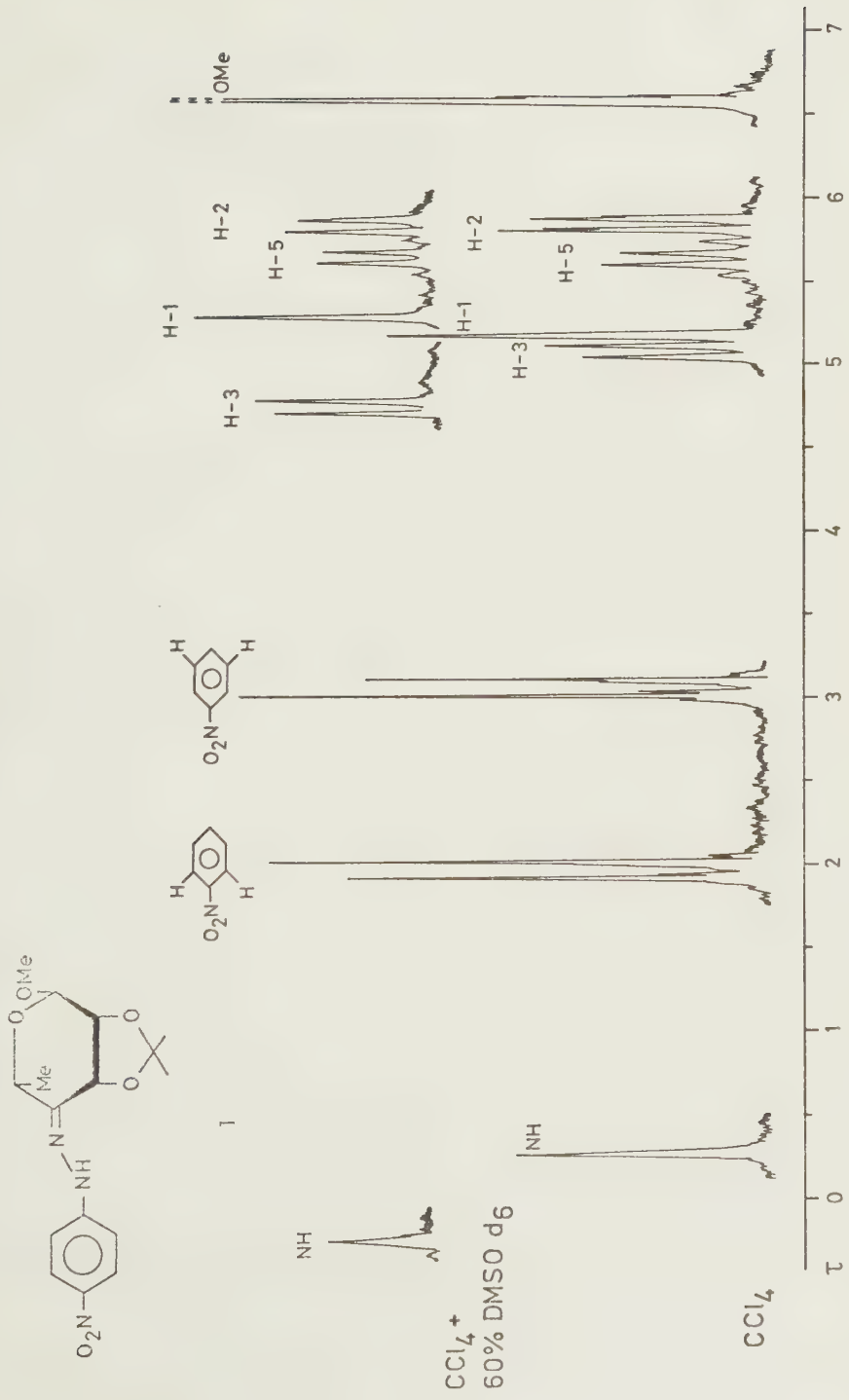


Figure 2 : Spectre de RMN de 1a p-nitrophénylhydrazone 2 dans CCl_4



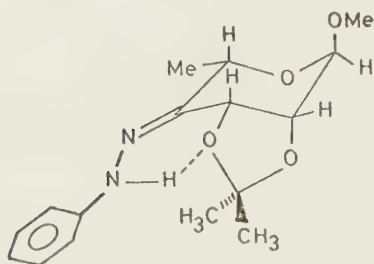
TABLEAU 4 : Quelques paramètres de RMN des p-nitrophényl-
hydrazones 1 et 2

Produit	τ H-3	τ H-5	τ N-H	$J_{2,3}(\text{Hz})$	$J_{1,2}(\text{Hz})$
1 ^a	5,07	5,63	0,23	5,9	1
2 ^a	5,29	5,42	2,24	7,7	0
1 ^b	4,74	5,63	-0,23	6,6	0,9

a : solvant CCl_4

b : solvant $\text{CCl}_4 + \text{DMSO-d}_6$ (60 %)

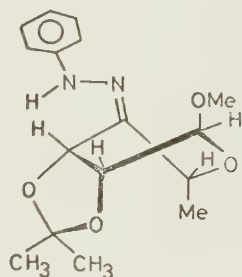
Lorsque l'isomère syn (1) se trouve dans la conformation 4S_0 le proton H-3 se situe sensiblement dans le plan de la liaison double $C=N$ -, d'où un déblindage de 0,33 ppm par rapport à H-3 en absence de $DMSO-d_6$ et de 0,55 ppm par rapport à H-3 dans l'isomère anti.



Isomère syn (Z) (1)

1C_4

Liaison hydrogène
intramoléculaire



${}^4S_0 \rightleftharpoons {}^1S_3$

Liaison hydrogène rompue
par $DMSO-d_6$

II.5. SYNTHÈSE DE 4-PHENYLSEMICARBAZONES DE CETOSUCRES

II. 5.1. Préparation:

La méthode générale consiste à ajouter à température ambiante une solution de 4-phénylsemicarbazide dans le méthanol à une solution de la cétone dans le même solvant auquel on a ajouté une petite quantité d'acide acétique. Les temps de réaction varient de 3 h à 5 jours. Les produits ne cristallisent

pas avant d'être purifiés par ccp, par chromatographie sur colonne ou sur colonne sèche. Le composé 15 n'ayant pas cristallisé, nous n'avons pas pu obtenir une analyse élémentaire correcte, ce composé se décomposant légèrement sur le gel de silice. Pour les composés 14 et 15 il ne se forme qu'un seul isomère géométrique. Dans le cas de 11 une petite quantité d'un second isomère reste non réagie après une réaction d'oxydation au tetracétate de plomb et c'est uniquement pour (12 et 13) qu'on obtient des quantités également importantes des deux isomères syn (12) et anti (13) dont les propriétés physiques (P_f , R_F , $[\alpha]_D$, uv. rnm) sont sensiblement différentes (cf. § II.6). Ces deux isomères ne s'intertransforment pas dans les solvants organiques habituels.

II. 5.2. DETERMINATION DE STRUCTURE DES 4-PHENYLSEMICARBAZONES.

II. 5.2.1. Spectroscopie infrarouge

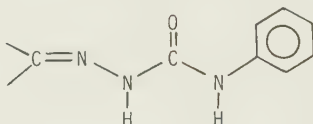
Dans la zone des fréquences de vibrations de valences des NH, les spectres i.r. de nos 4-phénylsemicarbazones possèdent 3 absorptions. La première à 3340-3390, la deuxième à 3200-3240 et la troisième plus faible à 3100-3170 cm^{-1} . Dans les spectres i.r. des semicarbazones de cétones aliphatiques Raevskii et coll. /154/ ont aussi observé trois absorptions correspondant aux NH. Les bandes amide I et amide II se trouvent respectivement à 1670-1705 et à 1530-1560 cm^{-1} . La bande amide I se trouve à une plus grande fréquence d'absorption que celle de nos benzoylhydrazones d'aldéhydes (cf. § II.2.2.1.), ceci étant dû au remplacement du groupement PhCO- par un PhNHC= (les anilides absorbent à 1700 cm^{-1}).

II. 5.2.2. Spectroscopie ultraviolette.

Les spectres ultraviolets de nos 4-phénylsemicarbazones ont tous en commun un maximum d'absorption se situant à 249 nm pour 14 et 256-257 nm pour 11, 12 et 13. P. Grammaticakis donne pour la 4-phénylsemicarbazone de la cyclohexanone la valeur de 246 nm /165 /.

II.5.2.3. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire: Détermination de la configuration et de la conformation des 4-phénylsemicarbazones.

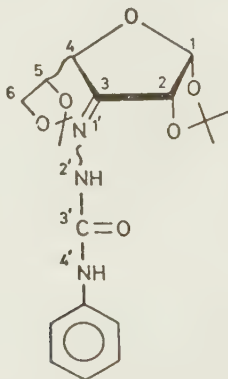
La conformation du groupement 4-phénylsemicarbazono ne pouvant pas être déterminée par la spectroscopie de RMN, nous admettrons dans ce qui suit, que ce groupement adopte la conformation s-trans-s-trans-s-trans qui semble la plus stable à l'examen de modèles moléculaires :



Conformation s-trans-s-trans-s-trans

II.5.2.3.1. Etude des 4-phénylsemicarbazones 11, 12 et 13.

Pour les composés 11 et (12,13) pour lesquels on dispose des paramètres de RMN des deux isomères géométriques syn et anti, l'attribution de configuration au niveau de la double liaison $\text{>C}=\text{N}$ peut se faire en considérant les déplacements chimiques des protons $\text{H-}\alpha$ (cf. § II.3), qui sont dans ce cas aussi les protons H-2 et H-4 du reste glycosyle.



Numérotation des atomes des

4-phénylsemicarbazones 11, 12 et 13

Les déplacements chimiques de ces protons sont portés dans le tableau 5. H-2 est plus déblindé dans l'isomère syn (NH en position cisoïde par rapport à H-2) que dans l'isomère anti pour les deux séries de composés considérés. Pour 11 dont le H-4 est endo celui-ci est plus déblindé dans l'isomère syn que dans l'isomère anti, tandis que 12 (syn) a son H-4 plus blindé que celui de 13 (anti), les H-4 étant dans ce cas en position exo. Les $\Delta \tau$ ($\tau_{\text{syn}} - \tau_{\text{anti}}$) sont comparables à ceux de la benzoylhydrazone et des p-nitrophénylhydrazones correspondantes (cf. tableaux 3 et 5).

L'examen du tableau 5 révèle d'autre part pour le NH-2' des différences de déplacement chimique de l'ordre de 1 ppm entre les isomères syn et anti des deux séries de composés considérés, tandis qu'une différence beaucoup plus petite est observée entre les déplacements chimiques des NH-4' des mêmes isomères. C'est d'ailleurs ce phénomène qui nous a conduit à faire l'attribution des signaux à chacun des N-H de nos composés. Le NH-4' se situant plus loin que NH-2' du reste glycosyle, le déplacement chimique du premier ne doit varier que très peu en passant d'un isomère géométrique à l'autre. Le fait que NH-2' soit plus déblindé dans l'isomère anti que dans l'isomère syn peut être expliqué par la formation dans l'isomère anti d'une liaison hydrogène entre le NH-2' et le O-5, plus forte que celle qui se forme entre NH-2' et O-2 dans l'isomère syn. Une telle liaison hydrogène amène le reste glycosyle à changer de conformation au niveau de la liaison C₄-C₅ quand on passe de l'isomère syn à l'isomère anti. Si l'on admet que les conformations décalés sont à ce niveau les plus stables, on peut calculer approximativement la population de la conformation antiparallèle contribuant à la moyenne des conformations dans chaque isomère à partir des constantes de couplage J_{4,5} (tableau 6) par la relation suivante

$$J_{4,5} = P_a J_a + (1-P_a) J_g$$

où les valeurs de J_a (antiparallèle) et J_g (gauche) sont calculés d'après Karplus [156].

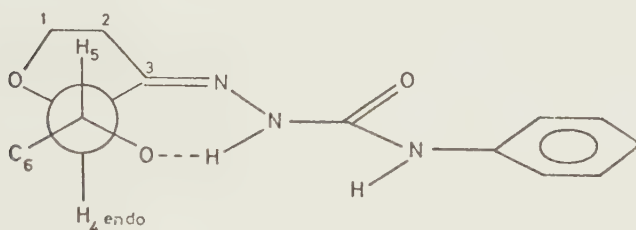
$$J_a = 9 \text{ Hz} ; J_g = 1,85 \text{ Hz}$$

La population de la conformation antiparallèle passe de 7,7 % pour l'isomère syn de 11 à 100 % pour l'isomère anti. L'examen de modèles moléculaires montre que pour la formation de liaison hydrogène entre NH-2' et O-5 dans l'isomère

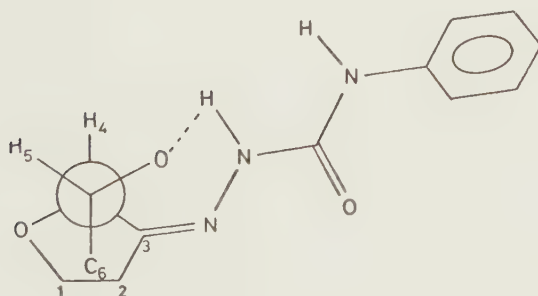
Tableau 5 : Quelques paramètres de RMN des 4-phénylsemicarbazones 11, 12 et 13

No du composé	τ H-2		Δ (τ) syn-anti	τ H-4		Δ (τ) syn-anti	τ NH-2'		Δ (τ) syn-anti	τ NH-4'		Δ (τ) syn-anti	$J_{4,5}$	
	syn	anti		syn	anti		syn	anti		syn	anti		syn	anti
11	4,90	4,99	- 0,09	5,27	5,41	- 0,14	1,10	0,07	1,03	1,88	1,92	- 0,04	2,4 Hz	9,1 Hz
12 et 13	4,92	5,13	- 0,21	5,45	4,99	0,46	1,54	0,45	1,09	2,22	1,98	0,24	6,7 Hz	3,3 Hz

anti de 11 la conformation antiparallèle au niveau de la liaison C_4-C_5 est la plus favorable. Par contre lorsque H_4 est en position exo, P_a passe de 69% ($J_{4,5} = 6,7$ Hz) pour l'isomère syn (12) à 20% pour l'isomère anti (13). Dans ce cas l'examen de modèles moléculaire montre que la liaison hydrogène ne peut pas se former lorsque la conformation est antiparallèle, mais qu'elle est favorisée avec l'une des conformations gauches possibles.



Conformation préférée au niveau de la liaison C_4-C_5 de l'isomère anti de 11 et la formation de liaison hydrogène.



Conformation gauche de 13 favorable à la liaison hydrogène.

TABLEAU 6 : Quelques paramètres de RMN des 4-phénylsemicarbazones
et des p-nitrophénylhydrazones correspondants

No du composé	$J_{1,2}(\text{Hz})$		$J_{4,5}(\text{Hz})$		$\tau \text{ N-H2'}$	
	syn	anti	syn	anti	syn	anti
IV	4	4			1,41	2,09
V	4,6	4,2	?	?	1,08	-0,18
VI	4,4	4,2	?	?	2,41	1,32
3	4,8	3,9	~ 2	7,9	0,11	-1,20
11	4,6	4,1	2,4	9,1	1,10	0,07
12 et 13	4,6	3,6	6,7	3,3	1,54	0,45

L'existence d'une liaison hydrogène plus faible entre NH-2' et O-2 dans l'isomère syn des semicarbazones 11 et 12, des p-nitrophénylhydrazones IV et V (cf. § II.3) et de la benzoylhydrazone 3 peut expliquer les valeurs de τ NH-2' pour les deux isomères géométriques de ces composés (tableaux 6).

Dans tous les exemples du tableau 6 le NH-2' de l'isomère anti est plus déblindé que celui de l'isomère syn sauf pour IV qui ne porte pas de groupement 1,2-0-isopropylidène-D-glycolyle sur son C-4 et n'a donc pas la possibilité de formation de liaison hydrogène dans l'isomère anti, mais qui par contre peut former une liaison hydrogène dans l'isomère syn /147/. Toutes les valeurs de τ NH-2' pour les isomères syn, sauf celle de VI, sont plus petites que le τ NH-2' de l'isomère anti de IV. Le comportement irrégulier de VI ne peut pas être expliqué puisque les $J_{4,5}$ correspondants n'ont pas pu être mesurés. Une raison possible pourrait être la disposition non coplanaire du cycle p-nitrophényl avec le NH-2' à cause de l'encombrement stérique.

Pour le composé 3, on constate comme pour 11 l'accroissement de $J_{4,5}$ lorsqu'on passe de l'isomère syn (2 Hz) à l'isomère anti (7,9 Hz). Un autre paramètre de RMN qui change d'un isomère à l'autre est la constante de couplage $J_{1,2}$ qui est généralement plus grande pour l'isomère syn que pour l'isomère anti (tableau 6). Tronchet et coll. /159/, dans une étude détaillée de composés de type III (cf. § II.3) ont déterminé la conformation d'une série de ces composés et ont conclu que les conformations de ces composés se trouvent dans la zone 1T_0 ($\theta_{1,2} = 30^\circ$) - E_2 ($\theta_{1,2} = 35^\circ$) du cycle conformationnel, ce qui correspond à des constantes de couplage $J_{1,2}$ voisines de 4 Hz.

En nous basant sur cette étude, nous pouvons dire que les isomères syn des composés représentés dans le tableau 6 (sauf IV) ont la conformation 1T_0 et/ou 1E et que les isomères anti 3, 11 et 13 ont les conformations 1T_2 et/ou E_2 . L'examen de modèles moléculaires montre que les conformations 1T_0 et 1E sont favorables à la formation de liaison hydrogène entre NH-2' et O-2 dans l'isomère syn de ces composés.

II.5.2.3.2. Etude des 4-phénylsemicarbazones 14 et 15.

L'attribution de la configuration au niveau de la liaison double >C=N- de ces composés est très difficile du fait qu'il ne se forme qu'un seul iso-

mère géométrique lors de leur synthèse.

Si on compare les paramètres de RMN de 14 à ceux de 1 et 2, on constate que H-3 a un déplacement chimique ($\tau = 5,21$) voisin du τ H-3 de 2 (tableau 4), que H-5 ($\tau = 5,16$) est plus déblindé que les H-5 de 1 et de 2 et que les constantes de couplage $J_{2,3} = 7,5$ Hz et $J_{1,2} = 0$ correspondent à une conformation ${}^4S_0 \equiv {}^1S_3$ pour ce composé, (cf. § II.4.), conformation qui ne favorise pas la formation d'une liaison hydrogène entre NH-2' et O-3. On peut donc conclure qu'on est en présence de l'isomère anti pour ce composé.

Quant à la 4-phénylsemicarbazone 15, on peut supposer que, comme pour les benzoylhydrazones d'aldéhydes (cf. § II.2.2.4.2.) l'isomère qui s'est formé exclusivement est l'isomère le plus stable, c'est-à-dire l'isomère syn (NH en disposition cis par rapport à CH_3). La valeur du déplacement chimique de H-4 ($\tau 5,21$) est comparable à celui de 4 ($\tau 5,14$), ce qui est en faveur de cette attribution de configuration.

CHAPITRE II

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales

Les évaporations ont été effectuées sous pression réduite à température inférieure à 40⁰ C.

Les chromatographies analytiques sur couche mince (ccm) ont été faites sur des plaques de 7,5 sur 2,5 cm, recouvertes d'une couche de 0,25 mm de silicagel Merck HF 254 activé à 110⁰ C. Les spots ont été observés à l'u.v. et révélés par le réactif phosphomolybdique préparé en mélangeant 50 g de molybdate d'ammonium, 50 ml d'acide phosphorique, 50 ml d'acide sulfurique et en complétant à 1 lt avec de l'eau. Après traitement les plaques doivent être chauffées à 110-140⁰ C.

Les solvants de migration sont :

Solvant A : acétate d'éthyle

" B : hexane-acétate d'éthyle 1:1 (v/v)

" C : hexane-acétate d'éthyle 1:2

" D : éther

" E : éther-hexane 2:1

" F : éther-hexane 4:1

" G : éther-hexane-acétate d'éthyle 6:2:1,2

" H : chloroforme-acétate d'éthyle-méthanol 10:2:1

Les chromatographies sur couche préparative (ccp) ont été faites sur plaques de 20x40 cm, recouvertes d'une couche de silicagel de 1 à 2 mm.

Les chromatographies sur colonne sèche ont été faites sur silicagel Merck 60 F 254, les chromatographies sur colonne d'alumine ont été effectuées au moyen d'alumine Woelm pour colonne sèche.

Les chromatographies en phase liquide (c11) à basse pression ont été effectuées sur un appareillage Duramat muni d'une colonne Merck prête à l'emploi de gel de silice 60.

Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un microscope sur platine chauffante Mettler FP 52 équipé d'un appareil de lecture Mettler FP5.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Schmidt et Haensch.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur Perkin Elmer 357 avec des pastilles de KBr pour les solides et des plaques de NaCl pour les sirops. Les vibrations caractéristiques des molécules sont indiquées d'abord, puis celles des autres pics par ordre d'intensité décroissante.

Les spectres ultraviolets ont été enregistrés sur Unicam SP 800 et sont exprimés en longueur d'onde (λ en nm) suivi du coefficient d'extinction.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectrographe Varian SM 1 B à 70 e.v. dans les services du professeur A.Buchs que je remercie vivement.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr. K. Eder (Ecole de Chimie, Genève) à qui j'adresse mes remerciements.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur Perkin Elmer R 12 et R 32 ou Varian XL 100. Les mesures ont été effectuées à 35⁰ C avec des solutions à environ 10% dans le chloroforme-d contenant 2-3% de tétraméthylsilane (TMS).

Les spectres de RMN du ¹³C ont été effectués sur Varian XL 100 avec transformation de Fourier dans les services du Dr. U. Burger que je remercie très sincèrement.

Les courbes DC ont été enregistrés sur un appareil Jasco J-20.

Isomères syn et anti du méthyl-4,6-didésoxy-2,3-0-isopropylidène-4-p-nitro-phénylhydrazono- α -L-lyxo-hexopyranoside (1), (2).

Une solution de 2,16 g (10 mmoles) du méthyl-6-désoxy-2,3-0-isopropylidène- α -L-lyxo-hexopyranos-4-uloside [127] dans 100 ml d'EtOH est refluxée 3 h avec 1,53 g (10 mmoles) de p-nitrophénylhydrazine. La solution abandonne par évaporation un sirop contenant le mélange de (1) et (2). Ce mélange soumis à une ccp fournit 1,10 g de (1) et 1,15 g de (2) (au total 64%). (1) et (2) en solution dans les solvants organiques se transforment l'un à l'autre.

(1)

sirop

ccm : R_F 0,5 (solvant E)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3320 (N-H), 1593 et 1500 (Ar), 1520 et 1325 (NO_2), 1380 et 1370 cm^{-1} (CMe_2).

1325, 1593, 1090, 1110, 1010, 1270, 1060, 1040, 1500, 840

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) : τ 0,14 (s, 1 p, NH), 1,83 1,92, 2,91 et 3,02 (système AA'BB', 4p, Ar), 4,98 (d, 1p, $J_{2,3}$ 5,7 Hz, H-3), 5,02 (s é1., 1p, $J_{1,2}$ 1 Hz, H-1), 5,52 (q, 1p, $J_{5,\text{Me}}$ 6,4 Hz, H-5), 5,74 (dd, 1p, H-2), 6,51 (s, 3p, OMe), 8,46 (d, 3p, Me), 8,55 (s, 6p, CMe_2). (CCl_4 , 90 MHz) : τ 0,23 (s, 1p, NH), 1,92, 2,02, 3,00 et 3,10 (système AA'BB', 4p, Ar), 5,07 (d, 1p, $J_{2,3}$ 5,9 Hz, H-3), 5,17 (s é1., 1p, $J_{1,2}$ 1 Hz, H-1), 5,63 (q, 1p, $J_{5,\text{Me}}$ 6,3 Hz, H-5), 5,83 (d é1., 1p, H-2), 6,58 (s, 3p, OMe), 8,53 (d, 3p, Me), 8,60 (s, 6p, CMe_2).

(CCl_4 + DMSO d_6 (60 %), 90 MHz) : τ 0,23 (s, 1p, NH), 1,92 2,02, 3,00 et 3,10 (système AA'BB', 4p, Ar), 4,74 (d, 1p, $J_{2,3}$ 6,6 Hz, H-3), 5,28 (s é1., 1p, $J_{1,2}$ 0,9 Hz, H-1), 5,63 (q, 1p, $J_{5,\text{Me}}$ 6,3 Hz, H-5), 5,82 (dd, 1p, H-2), 6,61 (s, 3p, OMe), 8,54 (d, 3p, Me), 8,59 (s, 6p, CMe_2).

(2)

sirop

ccm : R_F 0,25 (solvant E)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3330 (N-H), 1595 et 1505 (Ar), 1525 et 1330 (NO_2), 1380 cm^{-1} (CMe_2)
1330, 1595, 1115, 1090, 1265, 1010, 1070, 1145, 1040, 1505.

rmn : (CCl_4 , 90 MHz) : τ 2,24 (s, 1p, NH), 1,88, 1,98, 2,86, 2,96 (système AA'BB', 4p, Ar), 5,29 (d, 1p, $J_{2,3}$ 7,7 Hz, H-3), 5,42 (q, 1p, $J_{5,\text{Me}}$ 6,7 Hz, H-5), 5,56 (s, 1p, H-1), 5,87 (d, 1p, H-2), 6,63 (s, 3p, OMe), 8,51 (d, 3p, Me), 8,51 et 8,67 (2s, 2x3p, CMe_2).

sm : (mélange de (1) et (2)) 83 (100), 351 (M^+) (75), 233 (35), 115 (30), 308 (29), 122 (25), 43 (24), 55 (24), 319 (18), 205 (18), ... 336 ($\text{M}^+ - \text{Me}$) (15).

analyse : (mélange de (1) et (2)) Calc. pour $\text{C}_{16} \text{H}_{21} \text{O}_6 \text{N}_3$ (351,36) :

C, 54,70 ; H, 6,02 ; N, 11,96 ;

Trouvé : C, 54,86 ; H, 6,28 ; N, 11,83.

Isomères syn et anti du 3-benzoylhydrazono-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-
 α -D-ribo-hexofuranose (3)

Une solution de 516,5 mg (2 mmoles) du 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo hexofuranos-3-ulose [128] dans 20 ml d'EtOH est refluxée pendant 4 h avec 272,3 mg (2 mmoles) de benzhydrazide. La solution est ensuite laissée à 4°C. Les cristaux sont filtrés et fournissent 290 mg (42 %) de (3).

pf : 183,2 - 184,2°C

ccm : R_F 0,65 (solvant B).

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3300 (N-H), 1670 (amide I), 1530 (amide II), 1375 et 1370 cm^{-1} (CMe_2)
1670, 1065, 1035, 1145, 1530, 1220, 1275, 1265, 1375, 1240.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) mélange des deux isomères géométriques
 isomère anti : τ -1,20 (s, 1p, N-H), 2,15 et 2,52 (m, 5p, Ar),
 4,15 (d, 1p, J_{1,2} 3,9 Hz, H-1), 4,90 (d d, 1p, J_{2,4} 1,2 Hz, H-2),
 5,39 (d él., 1p, J_{4,5} 7,9 Hz, H-4), 5,70 - 5,98 (m, 3p, H-5, H-6a,
 H-6b), 8,48, 8,57, 8,62 et 8,69 (4s, 4x3p, CMe₂).
 isomère syn : τ 0,11 (s, 1p, N-H), 2,15 et 2,52 (m, 5p, Ar), 3,91
 (d, 1p, J_{1,2} 4,8 Hz, H-1), 4,81 (d d, 1p, J_{2,4} 1,4 Hz, H-2), 5,18
 (s él., 1p, H-4), 5,60 - 6,10 (m, 3p, H-5, H-6a, H-6b), 8,51 et 8,65
 (2s, 2x6p, CMe₂).
 sm : 105 (100), 276 (92), 189 (87), 101 (28), 245 (14), 208 (14), 277 (14),
 361 (M.⁺-Me) (13), 376 (M.⁺) (11), 187 (11).
 analyse : Calc. pour C₁₉ H₂₄ O₆ N₂ (376,41) :
 C, 60,62 ; H, 6,42 ; N, 7,44 ;
 Trouvé : C, 60,75 ; H, 6,60 ; N, 7,56.

5-Benzoylhydrazono-5-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-
furanose (4).

5,05 g (25 mmoles) du 1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-pentodialdo-
 1,4-furanose /129/ sont dissous dans 50 ml de MeOH. A cette solution on ajoute
 10 gouttes de AcOH et 3,40 g (25 mmoles) de benzhydrazide. Après 2 h à 20° C
 on filtre les cristaux formés, obtenant 752 mg (94%) de (4). L'échantillon
 analytique est obtenu par recristallisation dans AcOEt.

pf : 114,6 - 116,8°
 $[\alpha]_D^{22}$: - 81,16° (C=1,8 CHCl₃)
 ccm : R_F 0,25 (solvant C)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 207,5 (9220), 252 (15000)
 ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3460, 3330 et 3070 (NH), 1650 (amide I), 1560 (amide II)
 1600 et 1485 (Ar), 1375 cm^{-1} (CMe_2)
 1650, 1070, 1020, 1110, 1300, 1285, 1560, 1375, 1220, 1165.
 rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) : τ -0,07 (s, 1p, N-H), 2,12, 2,21 et 2,57 (m, 5p, Ar), 2,45 (d, 1p, $J_{4,5}$ 6,6 Hz, H-5), 4,09 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,7 Hz, H-1), 5,14 (d d, 1p, $J_{3,4}$ 3,5 Hz, H-4), 5,42 (d, 1p, H-2), 6,13 (d, 1p, H-3), 6,66 (s, 3p, OMe), 8,53 et 8,69 (2s, 2x3p, CMe_2).
 sm : 147 (100), 105 (69), 113 (32), 43 (19), 142 (15), 85 (13), 77 (11), 59 (10), 58 (6), 87 (6), 305 ($\text{M}^+ - \text{Me}$) (3,5), 288 (3,5), 259 (2), ... 320 (M^+) (0,5).

analyse : Calc. pour $\text{C}_{16} \text{H}_{20} \text{O}_5 \text{N}_2$ (320,35) :
 C, 59,99 ; H, 6,29 ; N, 8,74 ;
 Trouvé : C, 59,93 ; H, 6,27 ; N, 8,65.

5-Benzoylhydrazono-5-désoxy-1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -L-lyxo-furanose (5).

980 mg (4,84 mmoles) du 1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -L-lyxo-pentodialdo-1,4-furanose [130] sont dissous dans 10 ml de MeOH. A cette solution on ajoute 2 gouttes de AcOH et 658 mg (4,84 mmoles) de benzhydrazide. Après 2 h à 20°C, le solvant est évaporé et le résidu cristallise après quelques jours à -20°C. Par recristallisation dans AcOEt - ether de pétrole on obtient 1080 mg (70%) de 5.

pf : 149,7 - 151,0°C
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: - 37,75° (C=1,17 CHCl_3).
 ccm : R_F 0,3 (solvant A)
 uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 209 (10900), 253 (16930).
 ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3450, 3195 et 3050 (NH), 1650 (amide I), 1550 (amide II), 1375 cm^{-1} (CMe_2)
 1650, 1025, 1295, 1110, 1217, 3195, 1310, 1550, 990. 1130.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) : τ 0,23 (s, 1p, NH), 2,0-2,3 et 2,48-2,73 (m, 5p, Ar), 2,0-2,3 (d, 1p, $J_{4,5}$ 7,6 Hz, H-5), 4,19 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1), 5,13 (tél., 1p, $J_{3,4}$ 7,6 Hz, H-4), 5,29 (d d, 1p, $J_{2,3}$ 4,9 Hz, H-2), 5,90 (d d, 1 p, H-3), 6,54 (s, 3p, OMe), 8,36 et 8,64 (2s, 2x3 p, CMe_2).

sm : 147 (100), 105 (80), 113(32), 77 (27), 142 (16), 85 (11), 59 (8), 43 (7), 87 (6), 189 (5), ... 288 (3,16), ... 305 ($\text{M}^+ - \text{Me}$) (2) ... 320 (M^+) (0,25).

analyse : Calc. pour $\text{C}_{16} \text{H}_{20} \text{O}_5 \text{N}_2$ (320,35) :
 C, 59,99 ; H, 6,29 ; N, 8,74 ;
 Trouvé : C, 59,90 ; H, 6,46 ; N, 8,67.

5-Benzoylhydrazono-3-O-benzyl-5-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylo-furanose (6).

1 g (3,59 mmoles) du 1,2-O-isopropylidène-3-O-benzyl- α -D-xylo-pentodialdo-1,4-furanose [131] sont traités comme pour la préparation de 4. Après 8 h à 20°C les cristaux formés sont filtrés pour fournir 810 mg (56%) de 6.

pf : 173,5 - 174°

$[\alpha]_D^{23}$: - 79,2° (C=0,5 CHCl_3)

ccm : R_F 0,5 (solvant C)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 208,5 (15200), 252,5 (17340)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3290 et 3100 (NH), 1670 (amide I), 1550 (amide II), 1375 et 1360 cm^{-1} (CMe_2)
 1670, 1075, 1550, 1030, 1280, 1310, 3290, 1375, 1360, 1220.

rmn : (CDCl_3 , 100 MHz) : τ 0,19 (sél., 1p, NH), 2,14 - 2,7 et 2,74 (m, et s, 10p, Ar), 2,59 (d, 1p, $J_{4,5}$ 6,5 Hz, H-5), 4,03 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,75 Hz, H-1), 5,09 (m, 1p, $J_{3,4}$ 3,5 Hz, H-4), 5,38 (d, 1p, H-2), 5,44 (système AB, 2p, $J_{A,B}$ 12 Hz, $-\text{CH}_2-$), 5,87 (d, 1p, H-3), 8,52 et 8,68 (2s, 2x3p, CMe_2).

sm : 91 (100), 105 (71), 147 (65), 77 (36), 113 (27), 142 (11), 129 (9),
65 (6,5), 59 (6,5), 55 (6), 85 (6), ... 288 (1,7), ... 259 (1,5),
... 381 ($M. ^+ - Me$) (1,1), ... 396 ($M. ^+$) (0,5).

analyse : Calc. pour $C_{22} H_{24} O_5 N_2$ (396,45) :

C, 66, 65 ; H, 6,10 ; N, 7,07 ;

Trouvé : C, 66,50 ; H, 6,22 ; N, 7,10.

3-Acétamido-5-benzoylhydrazono-3,5-didésoxy-1,2-0-isopropylidène- α -D-ribo-
furanose (7).

2 g (9,82 mmoles) du 3-acétamido-3-désoxy-1,2-0-isopropylidène- α -D-allofuranose /132/ sont dissous dans 40 ml de pyridine. A cette solution on ajoute 4,4 g (10 mmoles) de tetracétate de plomb. Après une heure à 20⁰ C, on ajoute 1 g d'acide oxalique dihydrate et quelques gouttes d'eau au mélange réactionnel qu'on laisse sous agitation pendant 2 heures. Le précipité est alors filtré et lavé avec de la pyridine et le filtrat est évaporé. Le résidu est extrait avec de l'acétate d'éthyle (150 ml en 3 fois) et la solution obtenue fournit après évaporation du solvant 1,6 g (74%) d'un sirop constitué principalement de 3-acétamido-3-désoxy-1,2-0-isopropylidène- α -D-ribo-pentodialdo-1,4-furanose. A une solution de 730 mg (3,19 mmoles) de ce produit dans 10 ml de MeOH, on ajoute 2 gouttes de AcOH et 435 mg (3,19 mmoles) de benzhydrazide. Après 3 jours le solvant est évaporé, et le résidu purifié par ccp fournit 631 mg (42%) d'un sirop (7) qui cristallise en présence d'une petite quantité d'éther. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans un mélange méthanol-éther.

pf : 131,1 - 132,2⁰

$[\alpha]_D^{23}$: + 53,5⁰ (C = 0,5 CHCl₃)

ccm : R_F 0,15 (solvant A)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 206 (11070), 253,5 (16200)

ir : $\nu_{\max}^{KBr}$ 3640, 3280 et 3180 (NH), 1675 (amide I), 1550 (amide II),
1375 cm⁻¹ (CMe₂)

1675, 1550, 1015, 3540, 3280, 1280, 1375, 1130, 1225, 3000.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) ; τ 2,14-2,24 et 2,54 - 2,68 (m, 5p, Ar), 2,36 (d, 1p, $J_{4,5}$ 6,75 Hz, H-5), 3,61 (d é1, 1p, $J_{3,\text{NH}-3'}$ 8,1 Hz, NH-3'), 4,14 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1), 5,37 (t, 1p, $J_{2,3}$ 4,5 Hz, H-2), 5,47 (dd, 1p, $J_{3,4}$ 9,5 Hz, H-4), 5,70 (m, 1p, H-3), 8,13 (s, 3p, $-\text{COCH}_3$), 8,43 et 8,65 (2s, 2x3p, CMe_2).

sm : 105 (100), 147 (71), 201 (29), 113 (27), 114 (23), 172 (21), 143 (21), 77 (15), 142 (10), 100 (9), 332 (M^+-Me) (6), ... 347 (M^+) (2), 288 (2).

analyse : Calc. pour $\text{C}_{17} \text{H}_{21} \text{O}_5 \text{N}_3$ (347,37) :

C, 58,78 ; H, 6,09 ; N, 12,10 ;

Trouvé : C, 58,71 ; H, 6,22 ; N, 12,19.

3-Acétamido-5-benzoylhydrazono-3,5-didésoxy-1,2-0-isopropylidène- α -D-xylo-furanose (8).

A une solution de 1,77 g (8,69 mmoles) de 3-acétamido-3-désoxy-1,2-0-isopropylidène- α -D-glucofuranose /133/ dans 45 ml d'eau on ajoute 1,86 g (8,7 mmoles) du periodate de sodium. Le milieu réactionnel est maintenu à pH 6,5 par addition d'une solution 0,1 M d'hydroxyde de sodium. Après 20 min, le mélange réactionnel est évaporé à sec et les dernières traces d'eau éliminées par codistillation avec du benzène. Le résidu est repris par du chloroforme (150 ml en trois fois) et la solution obtenue, séchée sur MgSO_4 , fournit, par évaporation des solvants, un sirop (1,59 g, 80%) constitué principalement de 3-acétamido-3-désoxy-1,2-0-isopropylidène- α -D-xylo-pentodialdo-1,4-furanose. 709 mg (3,1 mmoles) de ce produit sont dissous dans 10 ml de MeOH. A cette solution on ajoute 2 gouttes de AcOH et 422 mg (3,1 mmoles) de benzhydrazide. Après 3 jours le solvant est évaporé et le résidu purifié par ccp (solvant CHCl_3 , AcOEt , MeOH 10:2:1) fournit après recristallisation dans EtOH-eau 361 mg (27%) de 8.

pf : 207,8 - 209,0°

$[\alpha]_D^{24}$: + 50,49° (C = 0,4 EtOH)

ccm : R_F 0,1 (solvant A)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 208 (9800), 253 (18000)
 ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3420, 3300 et 3240 (NH), 1645 (amide I), 1530 (amide II),
 1372 cm^{-1} (CMe_2)
 1645, 1080, 1530, 1020, 3240, 3300, 1372, 1280, 690, 1220.
 rmn : ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 90 MHz) : τ 0,91 (d él., 1p, $J_{3,\text{NH}-3'}$ 8,8 Hz, NH-3'),
 1,77 (d él., 1p, $J_{4,5}$ 5,9 Hz, H-5), 1,90-2,04 et 2,60-2,74 (m, 5p, Ar),
 3,97 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,7 Hz, H-1), 4,80 (dd, 1p, $J_{3,4}$ 3,9 Hz, H-4), 4,97
 (dd, 1p, H-3), 5,26 (d, 1p, H-2), 8,05 (s, 3p, $-\text{COCH}_3$), 8,54 et 8,77
 (2s, 2x3p, CMe_2).
 sm : 105 (100), 147 (56), 77 (35), 43 (24), 155 (13), 121 (12), 201 (11),
 128 (10), 113 (10), 100 (9), 84 (9), 178 (9), ... 332 ($\text{M}^+ - \text{Me}$) (4), ...
 288 (2,8), ... 273 (1,7), ... 347 (M^+) (0,64).

analyse : Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_3$ (347,37) :
 C, 58,78 ; H, 6,09 ; N, 12,10 ;
 Trouvé : C, 58,58 ; H, 6,18 ; N, 12,17.

5-Benzoylhydrazono-3,5-didésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-trifluoroacétamido- α -
D-ribo-furanose (9).

1 g (3,53 mmoles) du 3-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-trifluoroacétamido- α -D-ribo-
 pentodialdo-1,4-furanose [134] est dissous dans 10 ml de MeOH. A cette solution
 on ajoute 6 gouttes d'acide acétique et une solution de 500 mg (3,67 mmoles) de
 benzhydrazide dans 10 ml de méthanol. Après 3 jours à 20° C, la solution est
 évaporé et le résidu purifié par ccp. On obtient 720 mg (51%) de 9 dont l'échan-
 tillon analytique est obtenu par recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

pf : 202,5 - 203°

$[\alpha]_D^{21}$: + 31° (C = 0,4 EtOH)

ccm : R_F 0,36 (solvant B)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 206,5 (16800), 251,5 (25200)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3420, 3250 et 3150 (NH), 1725 (amide I: $-\text{NHCOCF}_3$), 1670 (amide I:
 $-\text{NHCOPh}$), 1550 (amide II), 1375 cm^{-1} (CMe_2)
 1165, 1215, 1725, 1180, 1020, 1670, 1550, 1270, 1375, 1105.

rmn : ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CF}_3\text{COOH}$, 90 MHz) ; τ 2,07-2,25 et 2,39-2,67 (m, 5p, Ar) entre 2,5 et 2,6 (d, 1p, $J_{4,5}$ 6,8 Hz, H-5), 4,01 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1), 5,19 (t él., 1p, $J_{2,3}$ 4,5 Hz, H-2), 5,30 (dd, 1p, $J_{3,4}$ 9,6 Hz, H-4), 5,68 (dd, 1p, H-3), 8,41 et 8,66 (2s, 2x3p, CMe_2).

sm : 147 (100), 105 (61), 77 (22), 43 (6), 59 (3,7), 51 (3), 386 ($\text{M}^+ - \text{Me}$) (2,5), 189 (1,8), 69 (1,3), 121 (1,2), ... 401 (M^+) (0,4), ... 284 (0,2).

analyse : Calc. pour $\text{C}_{17} \text{H}_{18} \text{F}_3 \text{O}_5 \text{N}_3$ (401,35) :
 C, 50,88 ; H, 4,52 ; N, 10,47 ;
 Trouvé : C, 51,05 ; H, 4,69 ; N, 10,66.

6-Benzoylhydrazono-6-désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose (10).

516 mg (2 mmoles) du 1,2 : 3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactohexodialdo-1,5-pyranose /135/ sont traités comme pour la préparation de 4. Après 2 jours à 20° C les cristaux formés sont filtrés pour fournir 472 mg (62%) de 10. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

pf : 117,7 - recristallise - 164°

$\angle \alpha_D^{25}$: - 150,7° (C = 0,85 CHCl_3)

ccm : R_F 0,2 (solvant B)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 208 (8640), 250,5 (15000)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3540, 3430 et 3220 (NH), 1670 et 1650 (amide I), 1570 (amide II), 1600 et 1495 (Ar), 1390 et 1380 cm^{-1} (CMe_2) 1075, 1040, 1650, 1220, 1670, 1300, 1380, 1390, 1570, 1100.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) : τ 0,61 (s él., 1p, N-H), 2,13-2,23 et 2,46-2,60 (m, 5p, Ar), 2,50 (d, 1p, $J_{5,6}$ 5,6 Hz, H-6) 4,44 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,4 Hz, H-1), 5,35 (dd, 1p, $J_{2,3}$ 2,5 Hz, $J_{3,4}$ 8,1 Hz, H-3), 5,40 (dd, 1p, $J_{4,5}$ 1,8 Hz, H-5), 5,60 (dd, 1p, H-4), 5,67 (dd, 1p, H-2), 8,45, 8,54 et 8,67 (3xs, 2x3p, 1x6p, CMe_2).

sm : 105 (100), 147 (95), 100 (82), 113 (32), 77 (28), 43 (21)
 361 (M.⁺-Me) (15), 178 (13), 59 (11), 85 (10), ... 319 (2,3).
 ... 376 (M.⁺) (1,4).

analyse : Calc. pour C₁₉ H₂₄ O₆ N₂ (376,41) :
 C, 60,63 ; H, 6,43 ; N, 7,44 ;
 Trouvé : C, 60,56 ; H, 6,61 ; N, 7,48.

3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-(4-phénylsemicarbazono)-α-D-ribo-
hexofuranose (11)

3,09 g (12 mmoles) du 1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-ribo-hexofuranos-3-
 ulose / 128/ sont dissous dans 20 ml de MeOH. A cette solution on ajoute 30
 gouttes de AcOH puis, goutte à goutte une solution de 1,8 g (12 mmoles) de
 4-phényl-semicarbazide dans 30 ml de MeOH. Après 6 heures le solvant est
 évaporé et le résidu soumis à une chromatographie sur colonne sèche (solv. D)
 fournit 2,145 g (47 %) d'un produit cristallin (11). L'échantillon analytique
 est obtenu par recristallisation dans l'éther.

pf : 125,0 - 126,1°
 $[\alpha]_D^{24}$: + 439° (C = 0,816 CHCl₃)

ccm : R_F 0,7 (solvant B)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 257,5 (17135)

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3340, 3200 et 3110 (NH), 1690 et 1670 (amide I), 1590 (Ar),
 1538 (amide II), 1382 et 1372 cm⁻¹ (CMe₂)
 1538, 1690, 1020, 1160, 1057, 1210, 1372, 1670, 1042, 1382.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) : τ 1,10 et 1,88 (2xs, 2xlp, N-H), 2,43-3,03 (m, 5p, Ar),
 3,96 (d, 1p, J_{1,2} 4,6 Hz, H-1), 4,90 (dd, 1p, J_{2,4} 1,5 Hz, H-2),
 5,27 (dd, 1p, J_{4,5} 2,4 Hz, H-4), 5,61 (m, 1p, J_{5,6a} ~ J_{5,6b} 5,6 Hz, H-5),
 5,90 (d, 2p, H-6a, H-6b), 8,55, 8,58 et 8,65 (3xs, 2x3p, 1x6p, CMe₂).

sm : 291 (100), 101 (93), 119 (93), 391 (M.⁺) (65), 93 (57), 233 (44),
43 (33), 114 (31), 204 (31), 58 (27), 97 (24), 376 (M.⁺-Me) (15).

analyse : Calc. pour C₁₉ H₂₅ O₆ N₃ (391,43) :
C, 58,30 ; H, 6,44 ; N, 10,74 ;
Trouvé : C, 58,42 ; H, 6,59 ; N, 10,62.

Isomères syn et anti du 3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-(4-phényl-
semicarbazono)- α -D-xylo-hexofuranose (12), (13)

1,27 g (4,93 mmoles) du 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-xylo-hexofuranos-3-
ulose /162/ sont dissous dans 15 ml de MeOH. A cette solution on ajoute 12
gouttes de AcOH puis, goutte à goutte une solution de 755 mg (5 mmoles) de
4-phénylsemicarbazide dans 15 ml de MeOH. Après 3 jours on ajoute au mélange
réactionnel encore 250 mg (1,6 mmoles) de 4-phénylsemicarbazide. Après 5
jours le solvant est évaporé et le résidu soumis à une chromatographie sur
colonne (solv. D) fournit 334 mg de (12) et 464 mg de (13), (rendement total :
41 %). Les échantillons analytiques de (12) et de (13) sont obtenus par recristal-
lisation dans l'éther.

(12) syn

pf : 213,1 - 214,5°

$[\alpha]_D^{29}$: + 30,7° (C = 0,65 Pyridine)

ccm : R_F 0,45 (solvant D)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 205 (12000), 257,5 (18000)

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3380, 3240 et 3140 (faible) (NH), 1690 (amide I), 1595 (Ar),
1540 (amide II), 1385 et 1375 cm⁻¹ (CMe₂)
1540, 1060, 1690, 3380, 3240, 1163, 1595, 1375, 1453, 1220.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) : τ 1,54 et 2,22 (2s, 2x1p, NH), 2,44-2,98 (m, 5p,
Ar), 4,02 (d, 1p, J_{1,2} 4,6 Hz, H-1), 4,92 (d, 1p, H-2), 5,45 (d, 1p,
J_{4,5} 6,7 Hz, H-4), 5,59 (m, 1p, J_{5,6a} ~ J_{5,6b} 6,3 Hz, H-5), 5,80
(m, 1p, J_{6a, 6b} 8,2 Hz, H-6a), 5,96 (m, 1p, H-6b), 8,46, 8,52 et 8,59
(3s, 2x3p, 1x6p, CMe₂).

sm : 291 (100), 391 (M^+) (93), 376 (M^+-Me) (51), 101 (36), 119 (25),
93 (17), 233 (14), 43 (13), 204 (12), 114 (10), 59 (9), 97 (7).

analyse : Calc. pour $C_{19}H_{25}O_6N_3$ (391,43) :

C, 58,30 ; H, 6,44 ; N, 10,74 ;

Trouvé : C, 58,30 ; H, 6,37 ; N, 10,84.

(13) anti

pf : 178,6 - 180,6°

$[\alpha]_D^{23}$: - 97,17° (C = 0,955 $CHCl_3$)

ccm : R_F 0,80 (solvant D)

uv : λ_{max}^{EtOH} 205 (11700), 227,5 (12850), 256 (17800)

ir : ν_{max}^{KBr} 3380, 3240 et 3170 (faible) (NH), 1705 (amide I), 1593 (Ar),
1530 (amide II), 1388 et 1375 cm^{-1} (CMe_2)
1530, 1060, 1705, 1215, 1450, 1165, 760, 1150, 3380, 1593.

rmn : ($CDCl_3$, 90 MHz) : τ 0,45 et 1,98 (2s, 2x1p, NH), 2,42-3,08
(m, 5p, Ar), 4,23 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1), 4,99 (d, 1p, $J_{4,5}$ 3,3 Hz,
H-4), 5,13 (d, 1p, H-2), 5,52 (m, 1p, $J_{5,6a}$ 6,1 Hz, $J_{5,6b}$ 8,6 Hz, H-5),
5,84 (dd, 1p, $J_{6a, 6b}$ 8,4 Hz, H-6a), 6,06 (dd, 1p, H-6b), 8,42, 8,51
et 8,62 (3s, 2x3p, 1x6p, CMe_2).

sm : 291 (100), 101 (76), 119 (58), 43 (39), 93 (38), 59 (36), 391 (M^+)
(31), 233 (29), 204 (25), 114 (21), 97 (19), ... 376 (M^+-Me) (7), ...
333 (5), ... 316 (3).

analyse : Calc. pour $C_{19}H_{25}O_6N_3$ (391,43) :

C, 58,30 ; H, 6,44 ; N, 10,74 ;

Trouvé : C, 58,33 ; H, 6,56 ; N, 10,78.

Méthyl-4,6-didésoxy-2,3-0-isopropylidène-4-(4-phénylsemicarbazono)- α -L-lyxo-hexopyranoside (14)

1,08 g (5 mmoles) du méthyl-6-désoxy-2,3-0-isopropylidène- α -L-lyxo-hexopyranos-4-uloside [1277] sont traités comme pour la préparation de 11. Après 24 h le solvant est évaporé et le résidu soumis à une ccp (solv. F) qui fournit 1,24 g (70 %) de 14. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans un mélange d'éther et de hexane.

pf : commence à fondre à $117,3^{\circ}$, recristallise à 126° , refond à $152,2-155,1^{\circ}$

$[\alpha]_D^{21}$: $-68,47^{\circ}$ ($C = 0,828$ CHCl_3)

ccm : R_F 0,55 (solvant F)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 211,5 (24400), 249 (30100)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3390, 3210 et 3105 (NH), 1688 (amide I), 1596 (Ar), 1560 (amide II), 1382 et 1375 cm^{-1} (CMe_2)
1560, 1688, 1090, 1451, 1145, 1070, 1125, 1596, 1206, 3390.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) : τ 0,18 et 1,75 (2s, 2x1p, NH), 2,45-3,02 (m, 5p, Ar), 5,16 (q, 1p, $J_{5,\text{Me}}$ 6,6 Hz, H-5), 5,21 (d, 1p, $J_{2,3}$ 7,5 Hz, H-3), 5,41 (s, 1p, H-1), 5,73 (d, 1p, H-2), 6,68 (s, 3p, OMe), 8,41 et 8,60 (2s, 2x3p, CMe_2), 8,45 (d, 3p, Me).

sm : 349 (M^+) (100), 115 (70), 93 (59), 83 (46), 120 (34), 112 (28), 59 (27), 77 (25), 204 (19), 111 (19), 334 ($\text{M}^+ - \text{Me}$) (18), ... 259 (14), ... 235 (11), ... 199 (10), ... 274 (6), ... 318 (4).

analyse : Calc. pour $\text{C}_{17} \text{H}_{23} \text{O}_5 \text{N}_3$ (349,39) :

C, 58,44 ; H, 6,64 ; N, 12,03 ;

Trouvé : C, 58, 48 ; H, 6,53 ; N, 12,13.

5,6-Didésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-5-(4-phénylsemicarbazono)- α -
D-xylo-hexofuranose (15)

1,08 g (5 mmoles) du 6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-hexofuranos-5-ulose /163/ sont traités comme pour la préparation de 11. Après 3 h le solvant est évaporé et le résidu soumis à une ccp (solv. D) fournit 1,4 g (80 %) de 15.

sirop

ccm : R_F 0,55 (solvant D)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3390, 3210 et 3100 (NH), 1697 (amide I), 1600 et 1510 (Ar), 1537 (amide II), 1390 et 1380 cm^{-1} (CMe_2)
 1537, 1697, 1125, 1088, 1452, 1040, 1025, 1260, 2985, 1600.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) τ 0,76 et 1,81 (2s, 2x1p, NH), 2,38-3,06 (m, 5p, Ar), 3,98 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,7 Hz, H-1), 5,21 (d, 1p, $J_{3,4}$ 3,7 Hz, H-4), 5,41 (d, 1p, H-2), 6,13 (d, 1p, H-3), 6,66 (s, 3p, OMe), 8,01 (s, 3p, Me), 8,46 et 8,65 (2s, 2x3p, CMe_2).

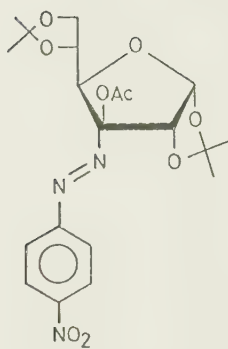
sm : 176 (100), 93 (73), 349 (M $^+$)(40), 87 (24), 72 (23), 85 (21), 191 (18), 59 (15), 177 (14,6), 43 (14), ... 218 (8,6), ... 334 (6,6), ... 279 (4,6), 288 (4,6), ... 230 (4).

analyse : Calc. pour $\text{C}_{17} \text{H}_{23} \text{O}_5 \text{N}_3$ (349,39) :

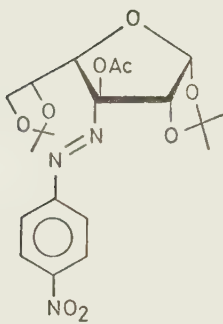
C, 58,44 ; H, 6,64, N, 12,03 ;

Une analyse correcte n'a pas pu être obtenue.

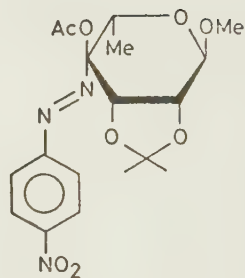
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE III



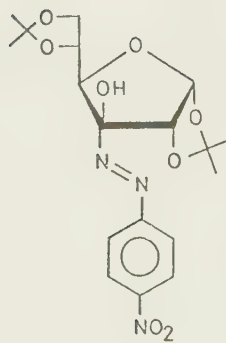
16



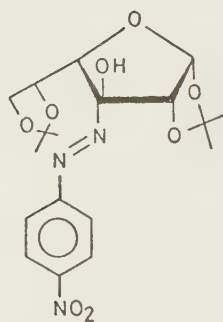
17



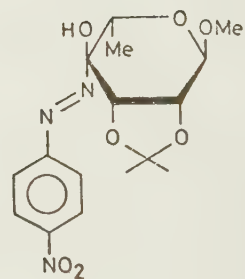
18



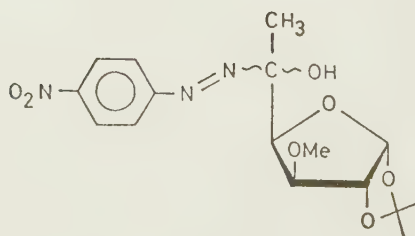
19



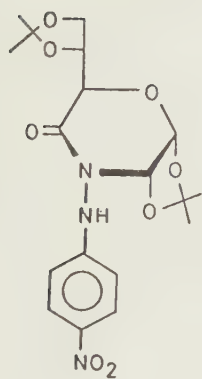
20



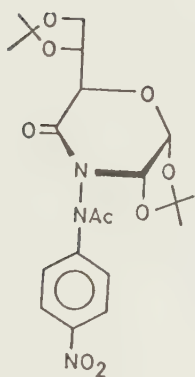
21



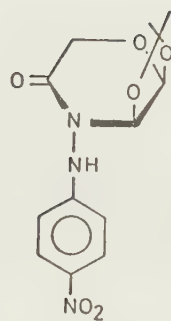
22



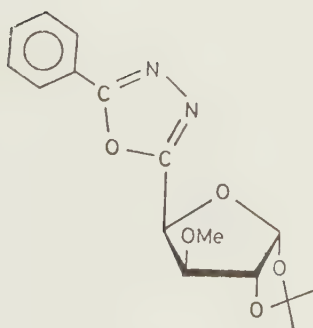
23



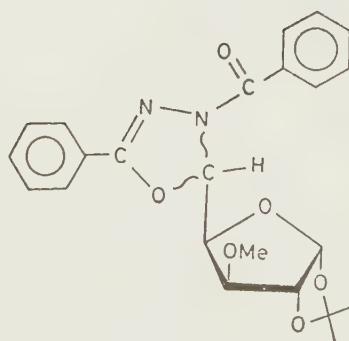
24



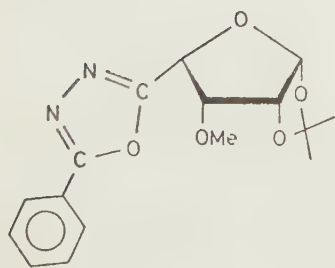
25



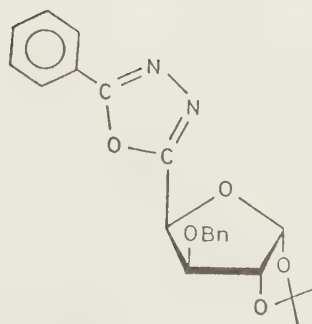
26



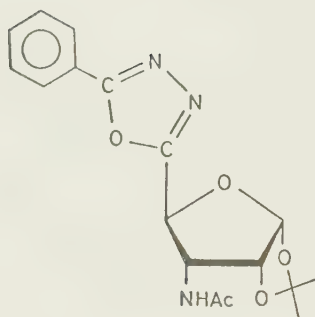
27



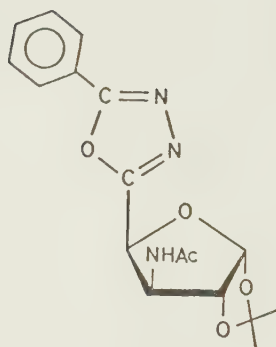
28



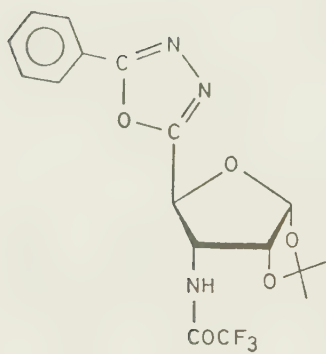
29



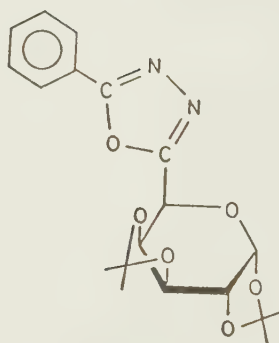
30



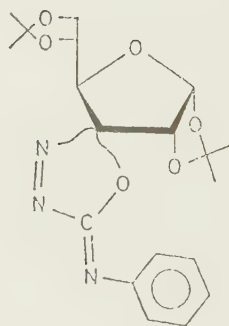
31



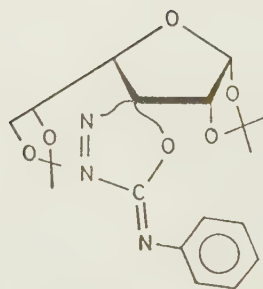
32



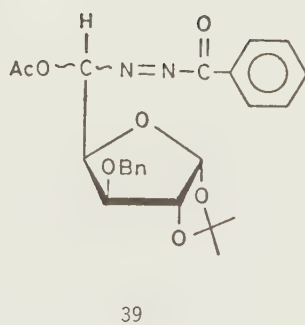
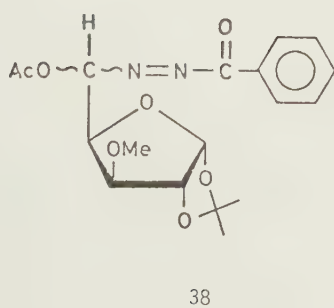
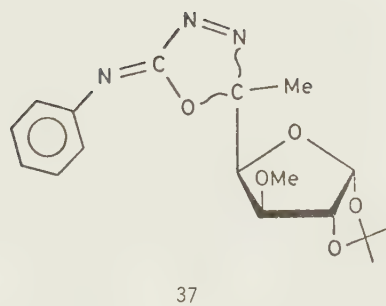
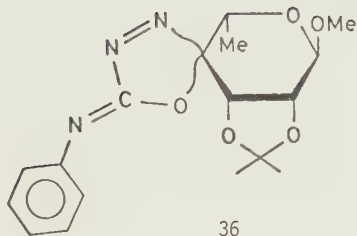
33



34



35



CHAPITRE III

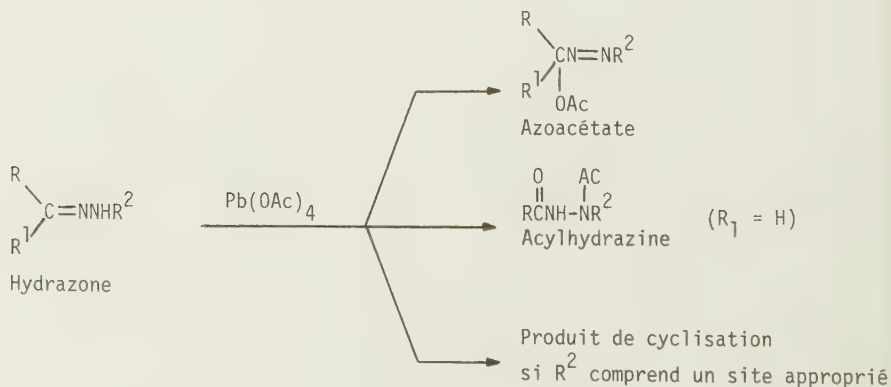
OXYDATION DES HYDRAZONES ET DES SEMICARBAZONES:

SYNTHESE DE GEM-AZOACETATES, DE GEM-AZOALCOOLS ET D'OXADIAZOLES

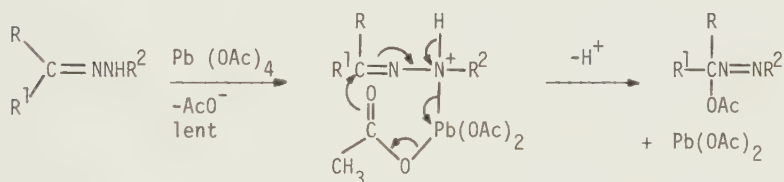
III. 1. INTRODUCTION

Le tetracétate de plomb, est un oxydant largement utilisé en chimie organique. Son introduction en chimie des composés azotés, se situe aux environs des années 1960 et depuis 1968 plusieurs revues ont été publiées à ce sujet [167], [168], [169].

En ce qui concerne les hydrazones monosubstitués sur l'azote "amino", leur réaction avec le tetracétate de plomb suit le schéma général suivant :

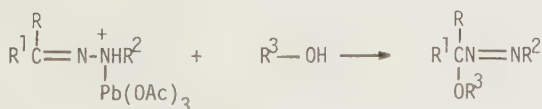


L'oxydation des hydrazones de cétones faite pour la première fois par Iffland et coll. [170] conduit généralement aux azoacétates. Iffland proposa d'abord pour cette réaction un mécanisme radicalaire. Mais Harrison et ses collaborateurs [171] n'ont pas pu détecter par r.p.e la présence d'intermédiaire radicalaire et ont trouvé, d'autre part, une valeur de -1,95 pour la constante ρ de Hammett de cette réaction, ce qui traduit une grande sensibilité de celle-ci aux propriétés électroniques des substituants (lorsque $R^2 = Ar$). Le mécanisme radicalaire étant donc exclu, Norman proposa pour cette réaction le mécanisme suivant :



A

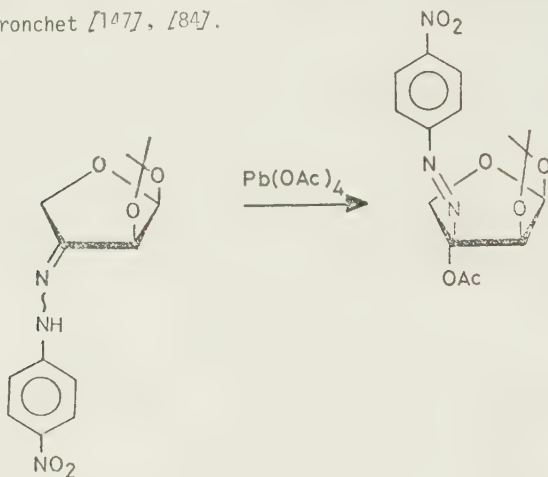
avec un intermédiaire (A) de type ammonium où l'effet inductif de la charge positive facilite une attaque nucléophile sur le carbone du groupement méthine et conduit au transfert d'un groupement acétoxy sur ce carbone. Deux autres constatations plaident en faveur de ce mécanisme: la première est la sensibilité de la réaction à la polarité du solvant (réaction plus rapide dans les solvants polaires), la deuxième est la formation d'azoéthers en présence d'alcools :



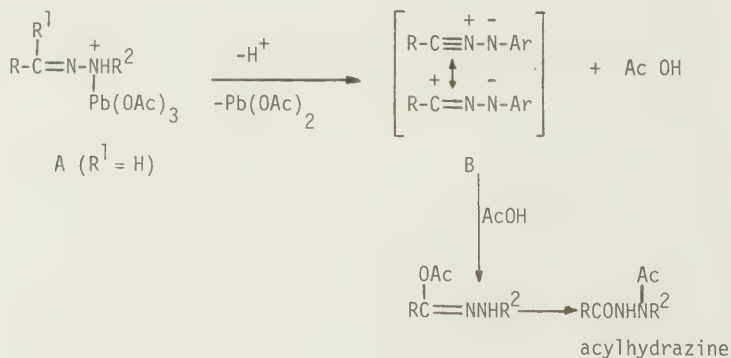
A

azoéther

La première application de cette réaction en chimie des sucres a été faite par J. Tronchet [177], [84].



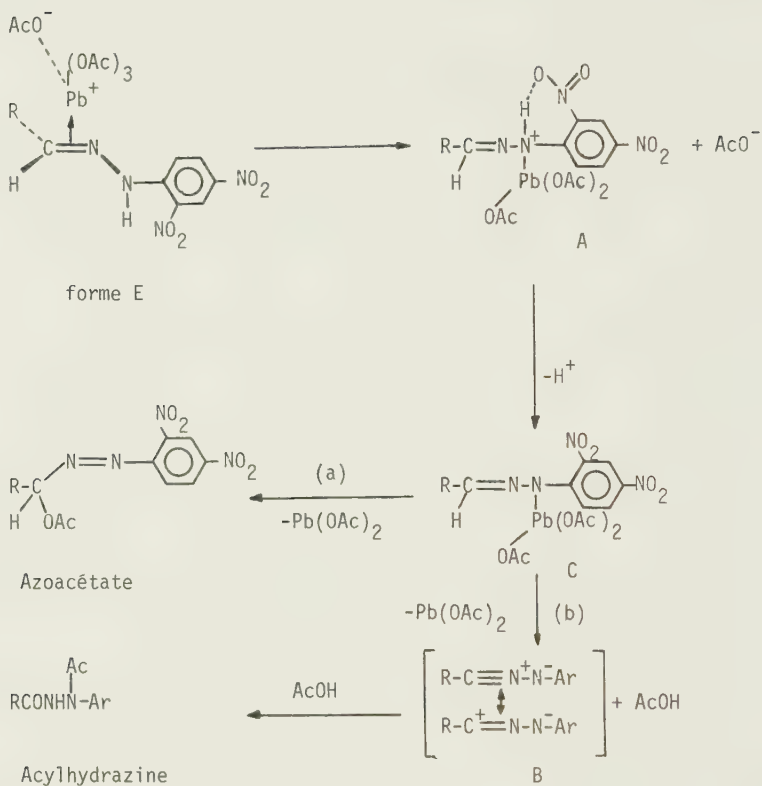
La réaction du tetracétate de plomb avec les hydrazones d'aldéhydes aboutit dans la plupart des cas à la formation d'acylhydrazines. Le mécanisme de cette réaction passe par l'intermédiaire d'une nitrilimine (B), piégée pour la première fois par Gladstone [172] au moyen de l'acrylonitrile. Cette nitrilimine est aussi supposée provenir d'un intermédiaire de type A, par perte du proton porté par le carbone du groupement méthine.



La présence de l'intermédiaire nitrilimine B a été par la suite confirmée [173], [174], [175], et cette réaction est devenue l'une des voies d'accès aux nitrilimines pour les réactions d'addition dipolaire 1,3. Mais il y a aussi des cas où l'oxydation des hydrazones d'aldéhydes suit une voie semblable à celle empruntée par les hydrazones de cétones. Par exemple à partir de la phénylhydrazone du benzaldéhyde on obtient 15% d'azoacétate [173]. La réaction du tetracétate de plomb avec les 2-nitrophényl et 2,4-dinitrophénylhydrazones d'aldéhydes aliphatiques donne des azoacétates comme produit principal [176] accompagnés d'acylhydrazines. Récemment Butler et King [184] ont étudié la cinétique et l'orientation des voies réactionnelles (formation d'azoacétate et/ou d'acylhydrazone) de l'oxydation par le tetracétate de plomb de phénylhydrazones d'aldéhydes aliphatiques substitués en positions 2 et 4 du phényle. La présence du groupement nitro en position 2 du cycle phényle ralentit la réaction et augmente en même temps la proportion d'azoacétate dans le produit. Le rapport des quantités azoacétate/acylhydrazone diminue lorsque la taille du groupement alkyle fixé sur le carbone de la double liaison $C=N$ augmente. Ces substituants ont aussi un effet stérique considérable sur la vitesse de la réaction ($\delta = +0,83$). Le remplacement du substituant aliphatique par un substituant aromatique diminue aussi la proportion d'azoacétate obtenu.

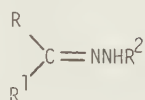
Les auteurs proposent les voies réactionnelles représentées à la page suivante pour la formation d'azoacétate (voie a) ou d'acylhydrazone (voie b).

La formation d'une liaison hydrogène entre le groupement nitro en position 2 du cycle phényle et le N-H de l'hydrazone emmène une stabilisation supplémentaire de celle-ci et augmente l'énergie d'activation de la réaction. Mais l'étape déterminant la vitesse n'est pas la même que celle qui détermine la nature du produit. C'est à partir de l'intermédiaire C que l'effet des substituants sur le cycle phényle ou sur le carbone méthinique va orienter la réaction vers les voies a ou b. En général les substituants attracteurs d'électrons favorisent la voie b en stabilisant la charge négative sur l'azote de l'intermédiaire nitrilimine B. Un substituant nitro en position ortho favorise quand même la voie a en inhibant stériquement la résonance du cycle phényle.



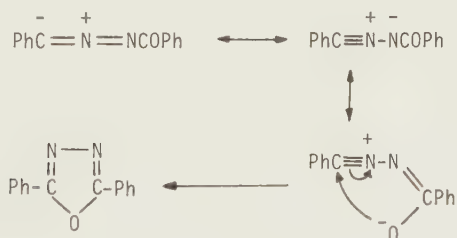
Un substituant aromatique sur le carbone méthinique, en stabilisant le carbo-cation de l'intermédiaire nitrilimine, contrebalance l'effet du substituant 2-nitro et conduit la réaction par la voie b. Mais même dans le cas d'arylhydrazones d'aldéhydes aromatiques des quantités appréciables d'azoacétate se forment lorsque le groupement nitro en position 2 est remplacé par un groupement donneur d'électrons.

Lorsque le groupement R^2 de l'hydrazone

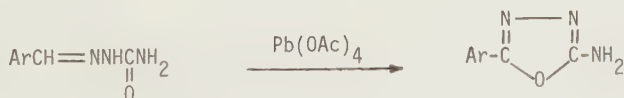


contient un site approprié, une cyclisation oxydative se produit. Des exemples sont fournis par les benzoylhydrazones et les semicarbazones d'aldéhydes ou de cétones et par les 4-phénylsemicarbazones de cétones :

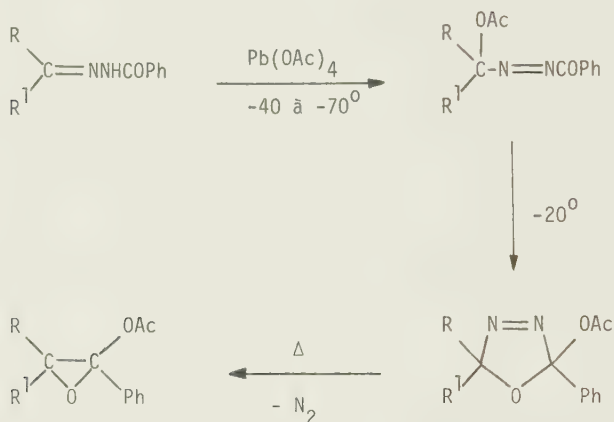
L'oxydation de la benzoylhydrazone du benzaldéhyde conduit uniquement au 2,5-diphényl-1,3,4-oxadiazole par la cyclisation de l'intermédiaire nitri-
limine formé [173]:



De la même manière les semicarbazones d'aldéhydes fournissent les 2-amino-1,3,4 oxadiazoles [177] :

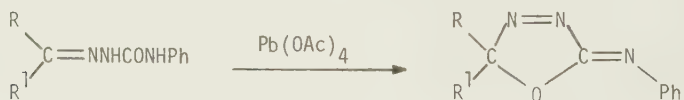


L'oxydation des benzoylhydrazones de cétones conduit, à basse température, aux Δ_3 -1,3,4-oxadiazolines par l'intermédiaire d'un azoacétate instable [178], [179], [180] :



Entre 20° et 50° les Δ_3 -1,3,4-oxadiazolines donnent des époxydes en dégageant de l'azote.

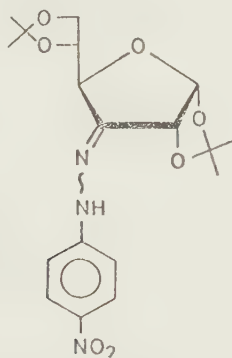
Les 2-imino- Δ_3 -1,3,4-oxadiazolines peuvent être synthétisés par l'action du tetracétate de plomb sur les 4-phénylsemicarbazones de cétones [181].



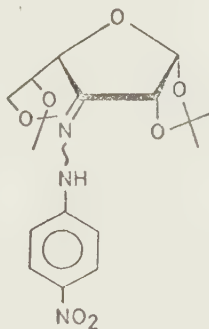
L'hydrolyse de ces composés conduit aux Δ_3 -oxadiazolin-2-ones correspondantes [182] qui peuvent aussi être obtenues par oxydation des semicarbazones de cétones par le tetracétate de plomb [183].

III.2. SYNTHÈSE DES GEM-AZOACÉTATES

Les gem-azoacétates 16 et 17 ont été préparés, selon Iffland et coll. [170], par action du tetracétate de plomb sur les p-nitrophénylhydrazones V et VI [162].

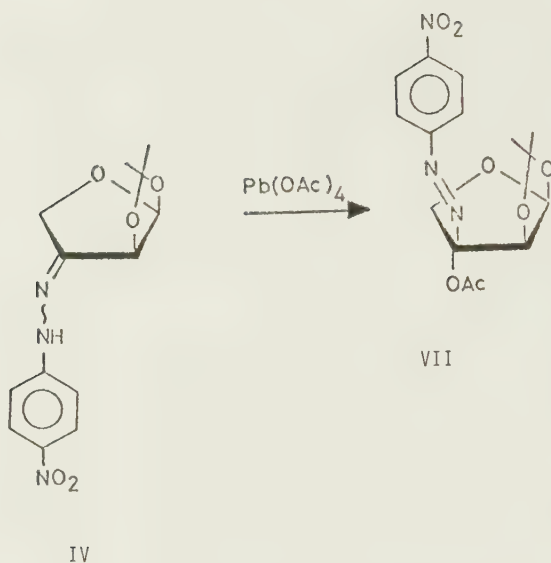


V

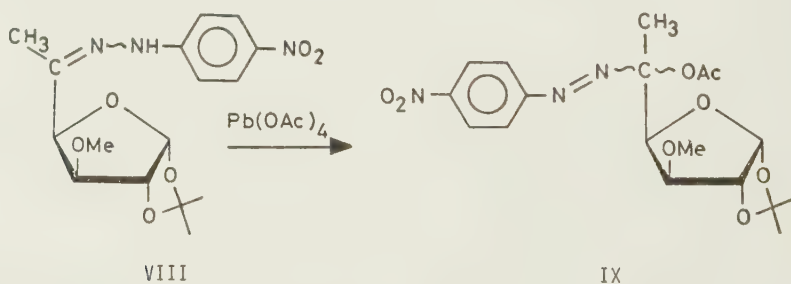


VI

Le gem-azoacétate 18 a été synthétisé par la même méthode à partir d'un mélange de 1 et 2. Le chlorure de méthylène a été utilisé comme solvant et les réactions ont été faites à 0°. Les rendements obtenus varient de 60 à 85%. Un seul diastéréoisomère a été obtenu lors de la synthèse de 17 et 18. A partir de V on obtient en même temps que 16, 2,5% de son épimère en C-3. Ce produit n'a pas pu être purifié parce qu'il était accompagné d'un autre produit inconnu de même R_F (R_F 0,8 solvant B). Un seul diastéréoisomère a également été obtenu dans la réaction suivante [147], [83] :



tandis qu'à partir de la p-nitrophénylhydrazone VIII les deux isomères du gem-azoacétate IX se forment en quantités également importantes [85].



Dans tous les cas où il ne se forme pratiquement qu'un seul diastéréoisomère, l'examen de modèles moléculaires montre que le groupement acétyloxy se trouve sur la face la moins encombrée du cycle furanique (16, 17, VII) ou pyranique (18). (La détermination de la configuration des gem-azoacétates est discutée dans la partie III-4). Cette bonne stéréosélectivité est en faveur du mécanisme ionique généralement accepté pour la formation des azoacétates (cf. § III.1). Au cours de la réaction VIII $\rightarrow$ IX il n'y a pas de différence notable d'en-

combrement entre les deux directions d'attaque nucléophile possible sur le carbone du groupement méthine de l'intermédiaire de la réaction (intermédiaire A, § III.1). C'est pourquoi les deux isomères se forment en quantités égales.

III. 3. REACTIONS DES AZOACETATES AVEC LES BASES

III. 3.1. Généralités

Les azoacétates se décomposent généralement en milieu basique et donnent en présence d'éthanol, de l'acétate d'éthyle, une cétone et un hydrocarbure (R^3H) [170] :

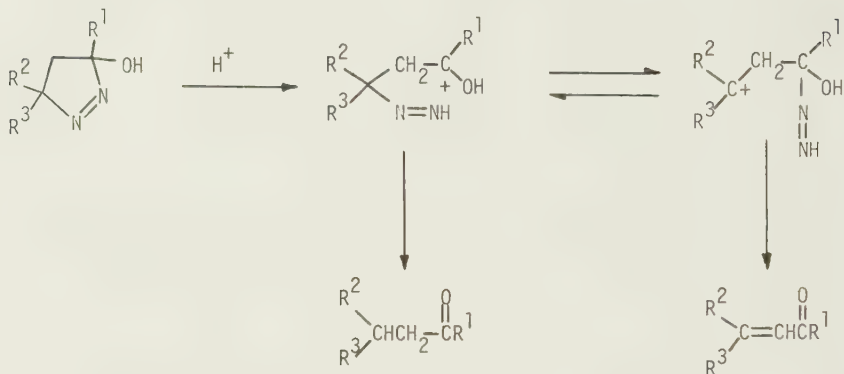


J.P. Freeman a réussi à isoler des 3-hydroxypyrazolines par hydrolyse des 3-acétoxy-pyrazolines correspondants [189], [190], [191] : il a obtenu ces produits soit au moyen d'une hydrolyse en milieu alcalin méthanolique, soit à la suite d'une hydrogénéolyse avec du borohydrure de sodium dans le méthanol :



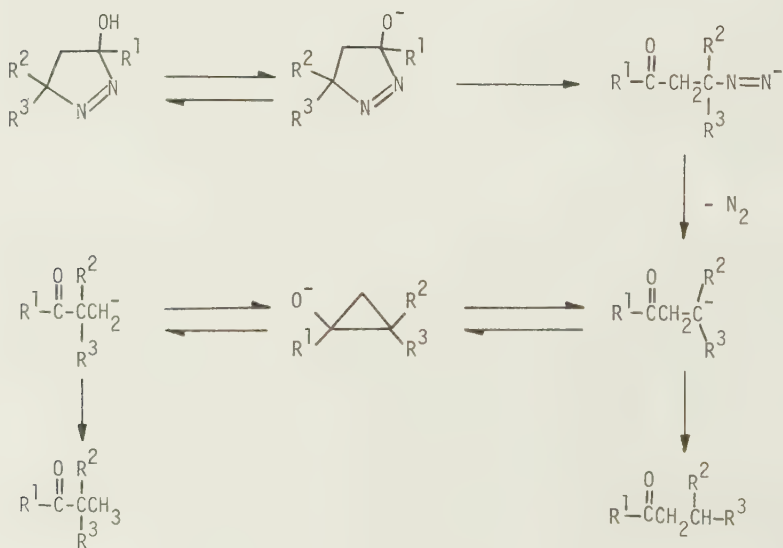
Les 3-hydroxypyrazolines portent le groupement gem-azoalcool dont la chimie n'est pas encore bien connue. Le nombre limité d'exemples existant dans la littérature est constitué par des gem-azoalcools cycliques [188] ou non cycliques [185], [186], [187]. Les 3-hydroxypyrazolines sont instables en milieu acide et basique. Une ouverture du cycle pyrazolinique se produit dans les deux cas, conduisant à la formation de cétones.

En milieu acide la suite de réactions suivante se produit :



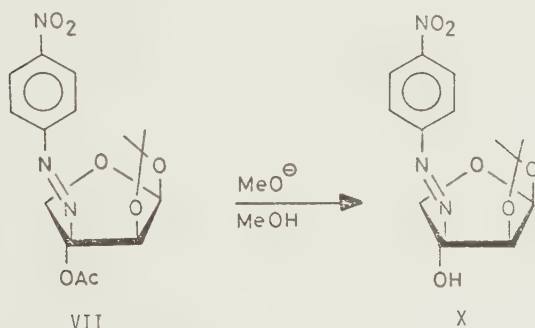
Produit principal

Et en milieu basique (soude méthanolique) :



Produit principal

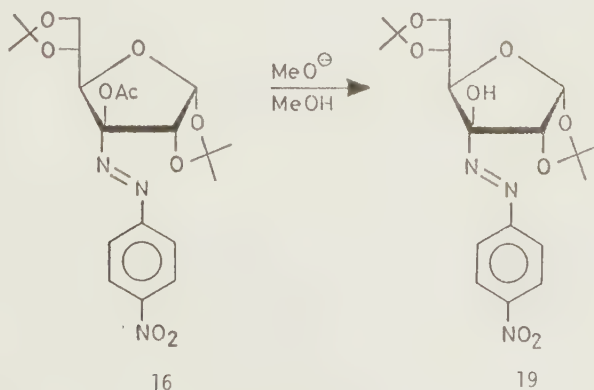
L'instabilité relative de ces gem-azoalcools en milieu alcalin dépend de la nature des substituants R^1 , R^2 , et R^3 [190]. Le premier exemple de gem-azoalcool dérivé d'un sucre a été préparé dans notre laboratoire par J. Tronchet [147], [84], en traitant le gem-azoacétate VII par du méthylate de sodium en milieu méthanolique.



III. 3.2 Formation des gem-azoalcools et des N-aminolactames

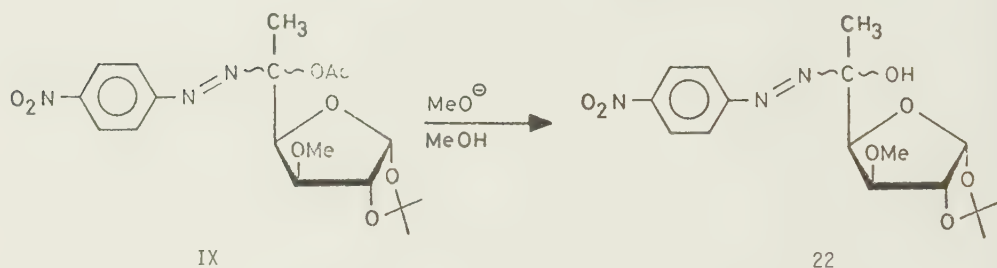
Sous l'action du méthylate de sodium dans le méthanol les gem-azoacétates 16, 17, 18 et IX se transforment par une transestérification aux gem-azoalcools correspondants (19-22).

Par exemple :

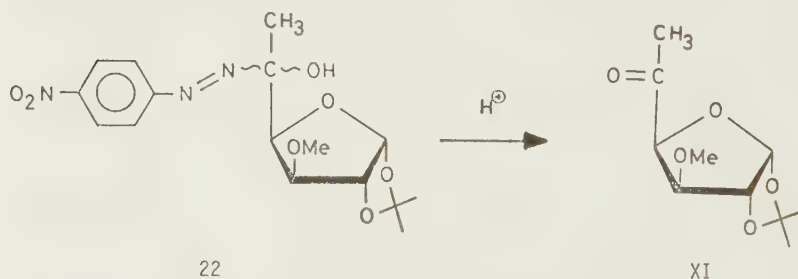


Les gem-azoalcools 18-21 sont des composés parfaitement stables, pouvant être conservés pendant de longues périodes. Ils constituent avec le composé X les premiers exemples de gem-azoalcools doués d'une pareille stabilité. Le gem-

azoalcool 22 obtenu à partir d'un mélange inséparable des deux épimères en C-5 de IX [85], [198] est aussi constitué de deux diastéréoisomères de R_F suffisamment différents pour rendre possible leur séparation par ccp.



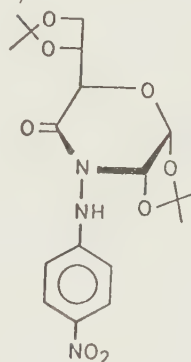
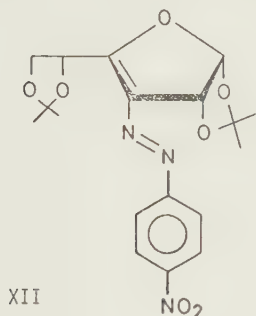
L'un des diastéréoisomères ($R_F = 0,35$ solvant B) est instable. Il se décompose en partie sur le gel de silice et complètement lorsqu'il est en solution dans le chloroforme. Cette décomposition, due aux traces d'acide qui se forment dans ce solvant, conduit à la formation de la cétone XI.



Cette réaction est semblable à celle observée par J.P. Freeman pour les 3-hydroxypyrazolines en milieu acide (cf. § III.3.1). Le deuxième diastéréoisomère ($R_F = 0,5$ solvant B) est plus stable et cristallin.

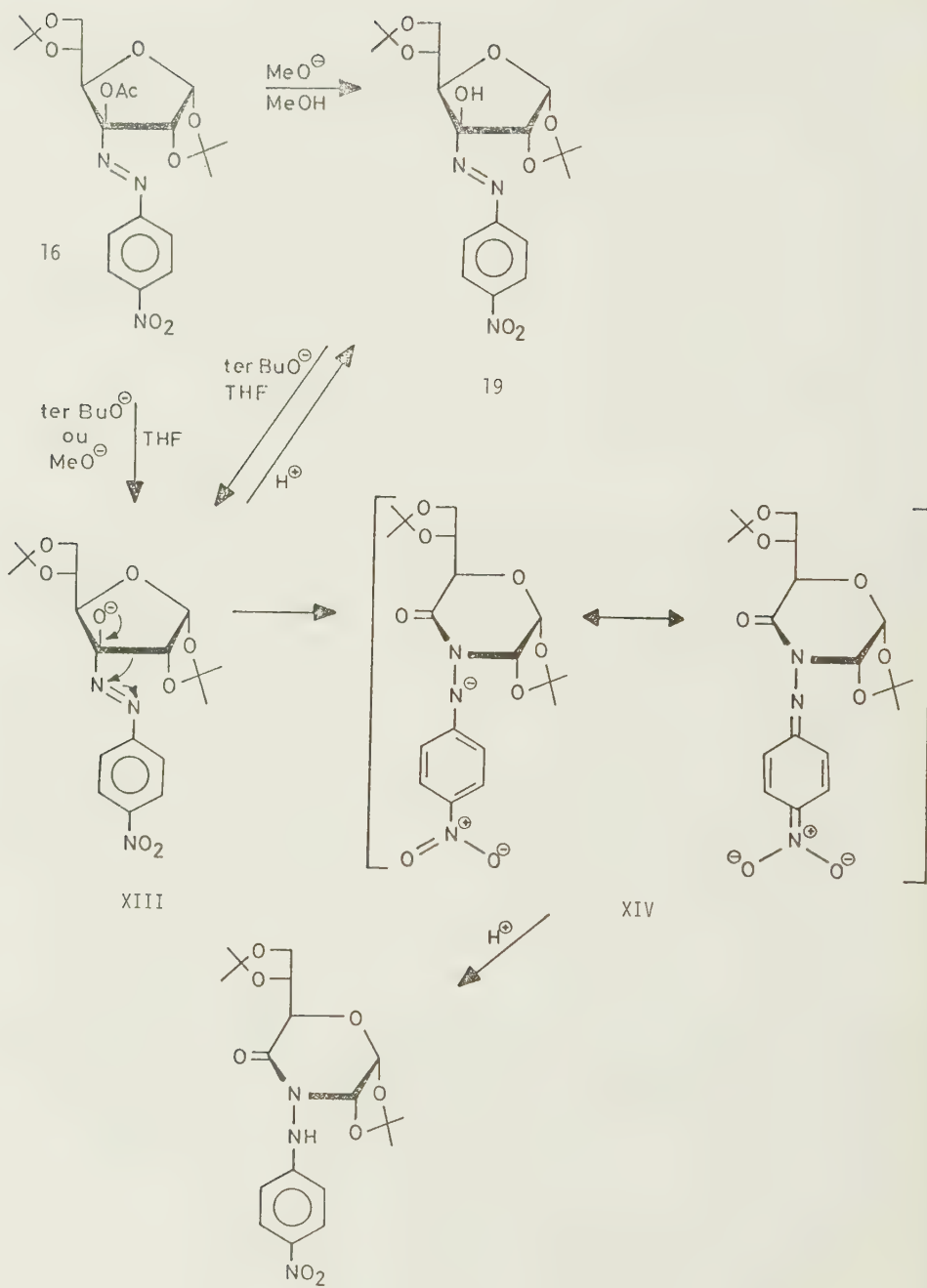
L'attribution de configuration aux gem-azoalcools sera discutée au § III.4.

Dans le but d'effectuer une réaction d'élimination sur l'azoacétate 16 pour obtenir le composé XII, nous avons traité 16 par le *ter*-butylate de potassium, en utilisant le tétrahydrofuranne (THF) comme solvant.



Le produit de cette réaction n'était pas XII, mais un produit qui, par la suite se révéla être la N-aminolactame 23 (la détermination de structure des N-aminolactames est discutée sous § III.5). Ce réarrangement se fait aussi sous l'action du méthylate de sodium si le solvant utilisé est le THF.

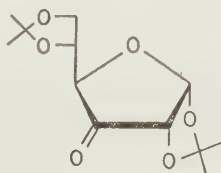
Traité par le *ter*-butylate de potassium dans le THF, le *gem*-azoalcool 19 se réarrange pour donner la même N-aminolactame 23. De ce fait on peut affirmer que le réarrangement du *gem*-azoacétate 16 se fait à partir de l'intermédiaire XIII, après le départ du groupement acétyle (schéma page suivante). Le mécanisme de formation de cet intermédiaire est probablement une transestérification lorsque MeO^- est utilisé comme base, mais pourrait être une élimination lorsqu'on utilise le ter-BuO^- , ce dernier étant trop volumineux pour pouvoir effectuer une attaque nucléophile sur le carbone du carbonyle du groupement acétyle de 16. Quel qu'en soit le mécanisme, le départ du groupement acétyle semble être l'étape déterminante de vitesse de la réaction à partir du *gem*-azoacétate, puisque le réarrangement se fait plus rapidement à partir du *gem*-azoalcool 19 (durée de la réaction: 5 h à partir de l'azoalcool, 10 h à partir de l'azoacétate).



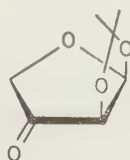
De plus, en partant de l'azoacétate la réaction n'est pas totale et semble atteindre un équilibre. Une partie de l'azoacétate reste non réagie et le rendement de la réaction ne dépasse pas 50%. L'utilisation du petit anion MeO^- au lieu du ter-BuO^- (le solvant étant toujours le THF) devrait accélérer la réaction, mais c'est le contraire qui se produit. La réaction avec MeONa dans le THF dure une semaine, mais tout l'azoacétate réagit finalement. Ce ralentissement peut être expliqué simplement par la moindre solubilité de MeONa dans le THF par rapport au ter-BuOK . La transestérification de 16 par le méthylate de sodium dans le méthanol dure seulement 2 h. Comme nous l'avons écrit plus haut, lorsque le solvant utilisé est le méthanol, l'action du méthylate de sodium sur le gem-azoacétate 16 se limite à la formation du gem-azoalcool 19 et le réarrangement ne se produit pas. Autrement dit la protonation de l'intermédiaire XIII, facile dans ce solvant polaire protique, se fait préférentiellement à la formation de l'intermédiaire XIV. Si le solvant utilisé est le THF, le manque de protons dans le milieu et l'abaissement de l'énergie d'activation de l'étape $\text{XIII} \rightarrow \text{XIV}$ favorisent cette dernière voie. L'intermédiaire XIV stabilisé par le groupement p-nitrophényle aboutit après protonation à la N-aminolactame 23 (schéma page 94).

Le gem-azoacétate VII et le gem-azoalcool X se réarrangent de la même manière (terBuOK , THF), pour fournir la N-aminolactame 25. Le gem-azoacétate 17 ne conduit qu'au gem-azoalcool 20 dans les deux types de solvants utilisés (MeONa , MeOH ou terBu OK , THF). Le gem-azoacétate 18, conduisant à l'azoalcool 21 sous l'action du méthylate de sodium dans le méthanol, ne réagit pas avec le ter-butylate de potassium dans le THF.

Ainsi nos gem-azoalcools ne se comportent pas comme les 3-hydroxypyrazolines [1907] (cf. § III.3.1) en milieu basique. S'il en était ainsi, 19 par exemple se décomposerait en dégageant de l'azote et conduirait à la cétone XV :

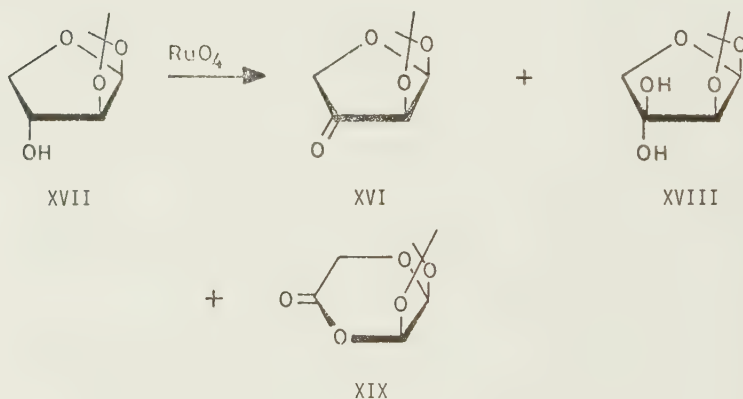


XV



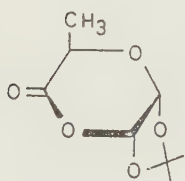
XVI

Dans le cas des 3-hydroxypyrazolines une telle décomposition a pour conséquence l'ouverture du cycle pyrazolinique, ce qui est thermodynamiquement favorable. Il est difficile de dire pourquoi dans le cas de nos sucres les autres voies réactionnelles sont préférées à la formation d'une cétone. Le changement d'hybridation du carbone C-3 des composés 19, 20 et X et du carbone C-4 du composé 21 peut être l'un des facteurs défavorables à cette décomposition. L'hybridation sp^2 du C-3 augmente la tension du cycle furanique des composés 19, 20 et X. La même raison est invoquée par Bourgeois [195] pour expliquer la stabilité de l'hydrate, de la cyanhydrine et d'un hémiacétal dérivés de la cétone XV et pour attribuer la facilité de leur formation à un changement d'hybridation thermodynamiquement favorable du carbone C-3. La cétone XVI s'hydrate aussi très facilement et le gem-diol XVIII est l'un des produits isolés lors de l'oxydation au tetroxyde de ruthénium du composé XVII [83].

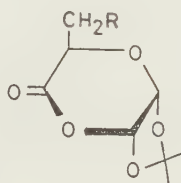


Un autre composé qui se forme au cours de cette oxydation est la lactone XIX. Les lactones XX [192] XXI et XXII [193] [194] ont aussi été obtenues au cours d'oxydations analogues au tetroxyde du ruthénium, et sont même devenues le

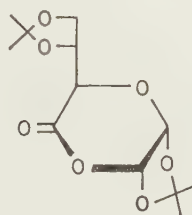
produit principal avec des temps de réaction prolongés.



XX



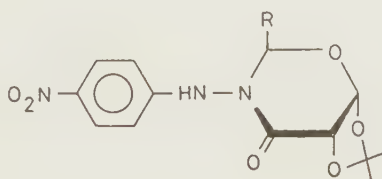
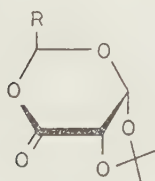
XXI



XXII

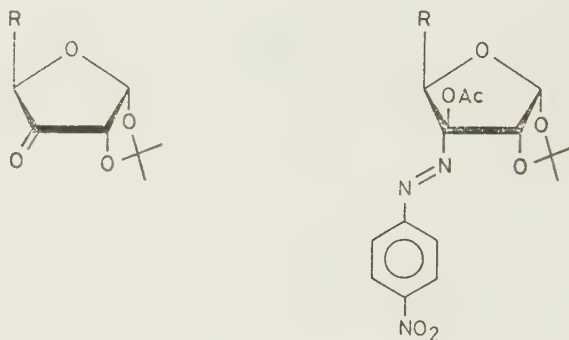
R = COOPh, OBz

L'analogie est frappante entre la formation de ces lactones et celle de nos N-aminolactames, d'autant plus que le réarrangement se fait toujours par la migration préférentielle de la liaison C-2-C-3 du cycle furanique et une liaison C-4-hétéroatome ne se forme jamais, autrement dit les composés suivants ne sont jamais formés :

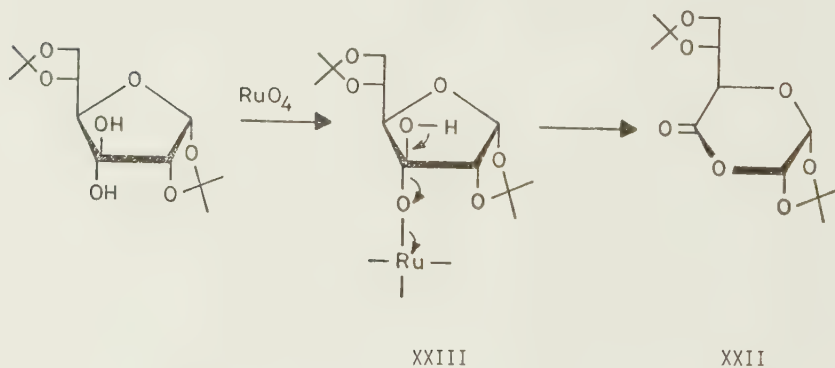


Un autre facteur influençant la réaction d'expansion du cycle furanique, c'est la configuration en C-4 de celui-ci. Dans tous les cas où le réarrangement se produit, ou bien C-4 ne porte pas de substituant (VII, XVI),

ou bien le substituant R du carbone C-4, se trouve sur la face exo du cycle :



Il est donc probable que les lactones et les N-aminolactames se forment suivant des mécanismes analogues. Il est logique de penser que XXII peut se former à partir de l'hydrate de la cétone XV par un réarrangement oxydatif ayant un intermédiaire de type XXIII,



mais la réaction peut sans doute se dérouler de façon analogue si OH-3 est remplacé par un autre ligand.

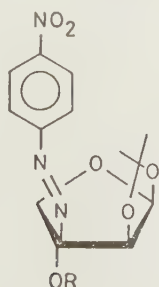
III. 4. ETUDE STRUCTURALE DES GEM-AZOACETATES ET DES GEM-AZOALCOOLS

III. 4.1. Spectroscopie infrarouge

Tous nos gem-azoacétates et gem-azoalcools possèdent en infrarouge une bande d'absorption de faible intensité à $1450-1470\text{ cm}^{-1}$, attribuable au groupement azo [196]. Les absorptions correspondant au groupement aryle (entre 1595 et 1620 cm^{-1}) et au groupement NO_2 ($1342-1352$ et $1517-1580\text{ cm}^{-1}$), sont aussi présents dans tous les cas. Les gem-azoacétates sont en plus caractérisés par l'absorption du groupement carbonyle ($1740-1770\text{ cm}^{-1}$) et les gem-azoalcools par la bande correspondant à $-\text{OH}$ ($3410-3470\text{ cm}^{-1}$).

III. 4.2. Spectroscopie ultraviolette et dichroïsme circulaire

Le tableau 7 représente les paramètres de spectres u.v. et de D.C. de nos gem-azoacétates et gem-azoalcools. En u.v. ces composés ont une absorption intense à $277-283\text{ nm}$ ($12700 < \epsilon < 20000$) correspondant à une transition de type $\Pi \rightarrow \Pi^*$ [196]. Ces valeurs sont très proches de celles rapportées pour d'autres aryl-azoacétates [170]. Une absorption de faible intensité due à une transition $n \rightarrow \Pi^*$ est présente dans les spectres u.v. de certains de nos composés ($406-410\text{ nm}$). Pour les autres une absorption de ce type est seulement entrevue sous forme d'un épaulement ou bien elle est absente (masquée par l'absorption de type $\Pi \rightarrow \Pi^*$). Les enregistrements de dichroïsme circulaire de ces composés révèlent la présence de plusieurs effets Cotton pour chacun d'eux. Parmi ces effets Cotton, celui qui a la plus grande longueur d'onde est positif pour les composés 16-21 et négatif pour VII et X.



VII R = OAc

X R = H

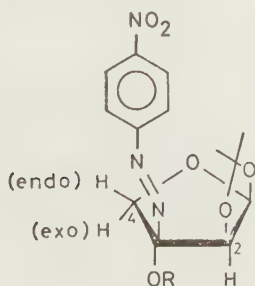
TABLEAU 7 : Paramètres de spectres ultraviolets et de dichroïsme circulaire des gem-azoacétates et des gem-azoalcools.

Composé	UV		DC		
	λ	ϵ	λ	$[\theta] \text{ (d}^0\text{)}$	signe
16	283 407	16800 337	227 350 410 465	1950 555 455 1000	+ + - +
17	212,5 283,5 406	21200 20500 327	273 326 427	12000 4500 1220	+ + +
18	210 280,5	19700 16900	220 262 290 418	14600 6200 14800 16400	- + - +
19	214 283,5	12500 19000	279 266 410	2610 8250 9000	+ + +
20	213,5 283	26000 20000	262 435	2180	+ +
21	208 280	16700 12700	226 257 292 410	16000 6060 20000 16600	- + - +
VII	208,5 280,5 410	10900 17960 320	225 245 280 397 465	1200 960 5400 2700 900	- + - + -
X	205 281 340	10300 9590 6750	328 436	490 1220	+ -

Mais aucune conclusion quant à la configuration des composés étudiés ne peut être retenue : les effets Cotton ne se produisent pas aux mêmes longueurs d'onde pour tous les composés et ne sont pas comparables aux longueurs d'onde d'absorption en u.v. de ces composés. La nature de la transition correspondant à chaque effet Cotton n'est donc pas possible à déterminer dans l'état actuel de nos connaissances. En outre la configuration du groupement azo (cis ou trans), ainsi que la conformation du groupement p-nitrophénylazo par rapport au reste glycosyle, qui sont des facteurs influençant les propriétés chiroptiques de ce type de composé [211], ne sont pas connus.

III.4.3. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire: Détermination de la configuration des gem-azoacétates et des gem-azoalcools

La configuration des gem-azoacétates et des gem-azoalcools au niveau du carbone portant le groupement p-nitrophénylazo est difficile à déterminer du fait de l'absence d'atome d'hydrogène sur ce carbone. La configuration en C-3 de l'azoacétate VII a été déterminé sur la base de l'existence d'une constante de couplage $J_{2,4\text{exo}}$ d'environ 1 Hz [147] [84].

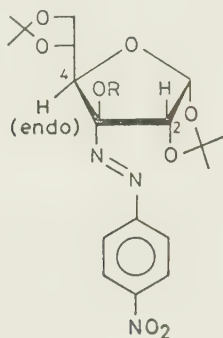


VII R = Ac

X R = H

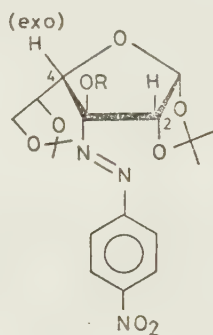
Cette constante de couplage correspond à une disposition en W de H-2, C-3 et H-4 exo rencontrée aussi dans d'autres composés de configuration thréo [197]. Bien que dans le gem-azoalcool X la constante de couplage $J_{2,4\text{exo}}$ ne soit pas visible, l'attribution des signaux de RMN aux protons H-4 exo et H-4 endo a pu être faite en considérant que seul l'un des signaux

correspondant à ces protons (celui du proton H-4 exo) est sensiblement plus déblindé dans le gem-azoacétate VII, par rapport à celui du gem-azoalcool correspondant X (tableau 8) . Nous avons pu déterminer la configuration en C-3 des gem-azoacétates 16 et 17 et des gem-azoalcools 19 et 20 d'une part en comparant les déplacements chimiques de leurs



16 R = Ac

19 R = H



17 R = Ac

20 R = H

protons H-4 avec ceux des protons H-4 endo et H-4 exo des composés VII et X et d'autre part en considérant les modifications des déplacements chimiques des protons H-2 et H-4 des gem-azoacétates 16 et 17 provoquées par la désacétylation de ces derniers.

En effet, en examinant le tableau 8 on remarque la grande similitude qui existe entre, d'une part, les déplacements chimiques des protons H-4 des dérivés gluco (16 et 19) et galacto (17 et 20) et, d'autre part, ceux des protons H-4 endo et H-4 exo des composés de configuration thréo (VII et X) respectivement. En outre en comparant les gem-azoalcools 19 et 20 respectivement avec 16 et 17 c'est-à-dire avec les gem-azoacétates de même configuration, on constate que le passage de l'azoalcool à l'azoacétate est accompagné dans les deux cas d'un déblindage appréciable

TABEAU 8 : Déplacements chimiques (en τ) des spectres de RMN des gem-azoacétates et des gem-azoalcools.

composé	H-2	H-4 endo	H-4 exo	composé	H-2	H-4 endo	H-4 exo
VII	5,07	5,08	5,55	X	5,46	5,04	6,06
16	4,62	5,12		19	5,61	5,03	
17	5,22		5,42	20	5,46		5,92

du proton H-2; le proton H-4 se déblindé aussi sensiblement lorsqu'il est en position exo ($\Delta \tau_{\text{H-4}}^{\text{exo}} = 3,50$), mais très peu lorsqu'il est en position endo ($\Delta \tau_{\text{H-4}}^{\text{endo}} = 0,09$).

Ainsi, on peut affirmer que les composés 16 et 19 ont bien la configuration gluco et 17 et 20 la configuration galacto, ce qui est en accord avec le mécanisme de l'oxydation au tetracétate de plomb des hydrazones de cétones (cf. § III.1.) au cours de laquelle le groupement acétyloxy migre sur la face exo, la moins encombrée du cycle.

C'est également pour cette dernière raison qu'on pourrait, à priori, envisager pour les composés 18 et 21 la configuration manno, la face exo, du cycle pyranique de l'hydrazone de départ (1 et 2) étant, dans les deux conformations 1S_3 et 4C_1 , adoptées respectivement par l'isomère anti (2) et l'isomère syn (1) (cf. § II.4), celle qui est la moins encombrée. Que la configuration des composés 18 et 21 soit manno ou talo, les deux types de conformation compatibles avec leurs constantes de couplage $J_{1,2}$ et $J_{2,3}$ (tableau 9) sont la conformation 1S_3 et la chaise aplatie $F_{4,0}$ [145]. Mais l'absence de constante de couplage $J_{3,4}$ ne nous permet pas de choisir définitivement l'une ou l'autre de ces conformations. Si le gem-azoacétate 18 avait la configuration talo, l'examen de modèles moléculaires montre que la conformation $F_{4,0}$, qui lui permettrait de mettre son groupement p-nitrophénylazo en position équatoriale aurait été préférable à la conformation 1S_3 . L'examen du tableau 9 montre que le remplacement du O-H-4 de 21 par un groupement acétyloxy a pour effet de déblindé d'environ 0,36 ppm les protons H-3 et H-5 du cycle pyranique et de 0,20 ppm le signal correspondant aux protons H₃-C-6. Or, si le groupement acétyloxy se trouvait en position endo, dans la conformation $F_{4,0}$ adoptée probablement par le cycle pyranique, il aurait été trop loin des protons H-3 et H-5, pour pouvoir les déblindé. Ce phénomène ne peut donc être expliqué que par la configuration manno de 18 et 21. Pour le gem-azoacétate 18 la conformation $F_{4,0}$ est la plus probable, les groupements OMe-1 et OAc-4 se trouvant très près l'un de l'autre dans la conformation 1S_3 . Par contre pour le gem-azoalcool 21, la conformation 1S_3 dans laquelle le groupement p-nitrophénylazo se met en position équatoriale, est la plus favorable.

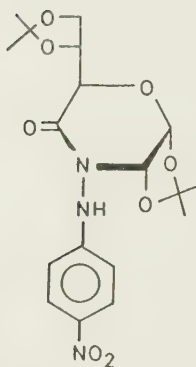
TABLEAU 9 : Quelques paramètres de RMN du gem-azoacétate 18 et du gem-azoalcool 21

composé	τ H-2	τ H-3	τ H-5	τ H ₃ -C-6	$J_{1,2}$ (Hz)	$J_{2,3}$ (Hz)
18	5,55	5,08	5,41	8,88	1,2	6,6
21	5,51	5,43	5,78	9,08	~ 0	6,4

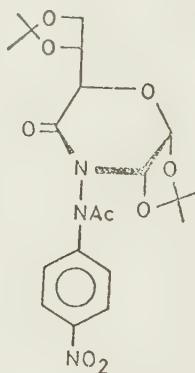
La configuration en C-5 des deux isomères du gem-azoalcool 22 n'a pas pu être déterminée, de même que celle des deux isomères du gem-azoacétate correspondant (IX) [192].

III. 5. DETERMINATION DE LA STRUCTURE DES N-AMINOLACTAMES

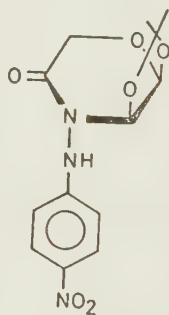
L'examen de l'ensemble des données spectroscopiques des composés 23 et 25 nous a amené à leur attribuer une structure de N-aminolactame provenant de la migration de la liaison C-2-C-3 vers l'azote électrophile du groupe-ment azo des gem-azoacétates (16 et VII) ou gem-azoalcools (19 et X) correspondants (cf. § III.3.2.).



23



24



25

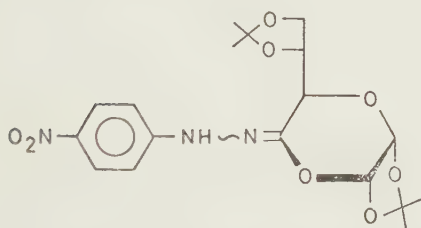
De plus, l'acétylation de 23, fournissant le dérivé 24, nous a procuré des preuves supplémentaires pour cette structure. Dans les paragraphes qui suivent, nous étudierons en détail l'acétylation de 23 ainsi que les preuves apportées pour la structure proposée par la spectrométrie de masse et les spectroscopies infrarouge, ultraviolette et surtout de résonance magnétique nucléaire.

III. 5.1. Acétylation de la N-aminolactame 23

La réaction de la N-aminolactame 23 avec l'anhydride acétique dans la triéthylamine fournit la N-acétamidolactame 24 dont la structure et les caractéristiques spectroscopiques seront discutées, en même temps que celles des N-aminolactames 23 et 25, dans les paragraphes suivants.

III. 5.2. Spectroscopie infrarouge

Les composés 23 et 25 ont respectivement en infrarouge des absorptions à 1705 et 1710 cm^{-1} . Cette fréquence est trop élevée pour pouvoir être attribuée à l'absorption d'une double liaison $>\text{C}=\text{N}-$ exocyclique, ce qui exclut pour ces composés une éventuelle structure d'azlactone possible a priori.



Azlactone isomère de la N-aminolactame 23.

Cette absorption ne peut donc qu'appartenir au groupement carbonyle des N-aminolactames, bien que la bande amide I des δ -lactames n'absorbe qu'à 1670 cm^{-1} [199]. Dans le dérivé acétylé 25 les deux carbonyles du produit absorbent à la même fréquence (1710 cm^{-1}). Les absorptions des vibrations de valence asymétrique et symétrique du groupement nitro des N-aminolactames 23 et 25 ont une fréquence relativement basse (1502 et 1330). Ceci est en accord avec la structure proposée, c'est-à-dire avec le caractère donneur d'électrons du groupement amino, situé sur le cycle phényle en position para par rapport au groupement nitro. Les fréquences de ces vibrations de valence augmentent avec l'acétylation de l'azote amino (1522 et 1346 cm^{-1}), le groupement acétyle attirant la paire d'électrons de ce dernier.

Les liaisons N-H des N-aminolactames 23 et 25 absorbent à 3310 et 3305 cm^{-1} respectivement. Sont aussi présentes dans les spectres infrarouges de nos N-aminolactames les absorptions caractéristiques du cycle phényle et du groupement CMe_2 .

III. 5.3. Spectroscopie ultraviolette

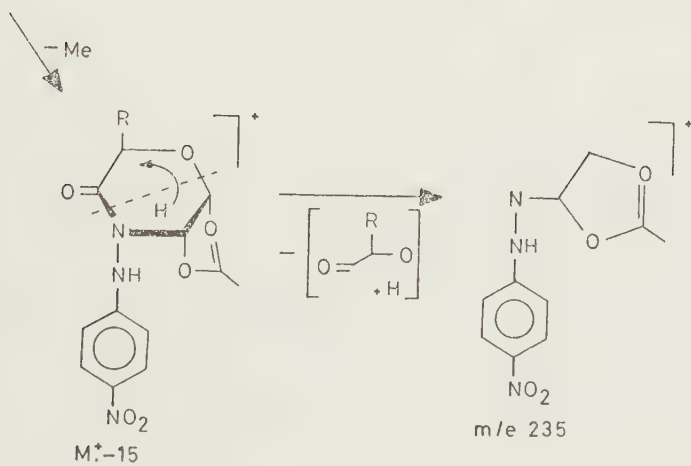
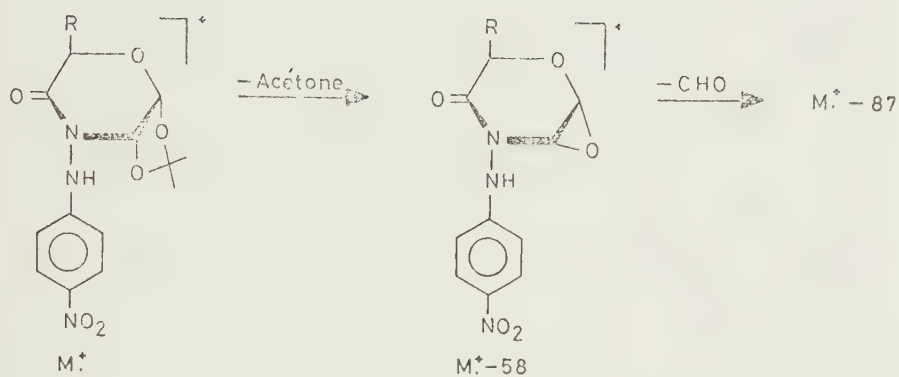
Les N-aminolactames 23 et 25 ont leur principal maximum d'absorption à 340 nm ($\epsilon = 12000$). Cette absorption peut être attribuée à une transition de type $\Pi \rightarrow \Pi^*$ (bande K ou E_2) du chromophore p-nitrophénylamino (la p-nitroaniline absorbe à 370 et le nitrobenzène à 250 nm dans l'alcool). L'acétylation de l'azote amino provoque, comme attendu, un déplacement hypsochrome de cette absorption qui descend à 289 nm accompagné d'un effet hypochrome ($\epsilon = 9000$).

III. 5.4. Spectrométrie de masse

L'étude des spectres de masse des N-aminolactames 23 et 25 nous a conduit à proposer pour ces composés les voies de fragmentation communes représentées à la page suivante.

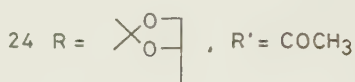
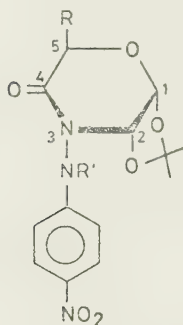
L'ion 235 apparaît aussi dans le spectre de masse du produit acétylé 24 pour lequel les ions 436 ($M^+ - 15$) et 393 ($M^+ - 58$) sont aussi présents. L'existence de l'ion 235 est une preuve supplémentaire en faveur de la structure proposée pour ces produits et exclut la structure d'azlactone isomère.

Les composés 23 et 25 ont, de plus, les ions suivants en commun : m/e : 150 (HN_2PhNO_2), 138 (H_2NPhNO_2), 137 (HNPhNO_2), 122 (PhNO_2), 101, 85 et 43 (CH_3CO).

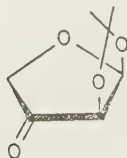


III. 5.5. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

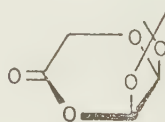
C'est la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire qui nous a apporté les arguments nécessaires à déterminer définitivement la structure des N-aminolactames. Dans le tableau 10 sont rassemblés, quelques paramètres de RMN des produits suivants :



Les protons H-5 du composé 25 ont une constante de couplage géminale de 16,2 Hz (Fig. 3). Il est connu [200] que ces constantes de couplage sont particulièrement élevées, en valeur absolue, lorsque le groupement méthylène est voisin d'un carbone hybridé sp^2 et J. Tronchet a montré [147], [214] que leur valeur absolue est d'autant plus grande que l'orbitale p du carbone sp^2 est plus pauvre en électron. Des exemples sont fournis par la cétone XVI et la lactone XIX, dont les groupements méthylène ont des



XVI



XIX

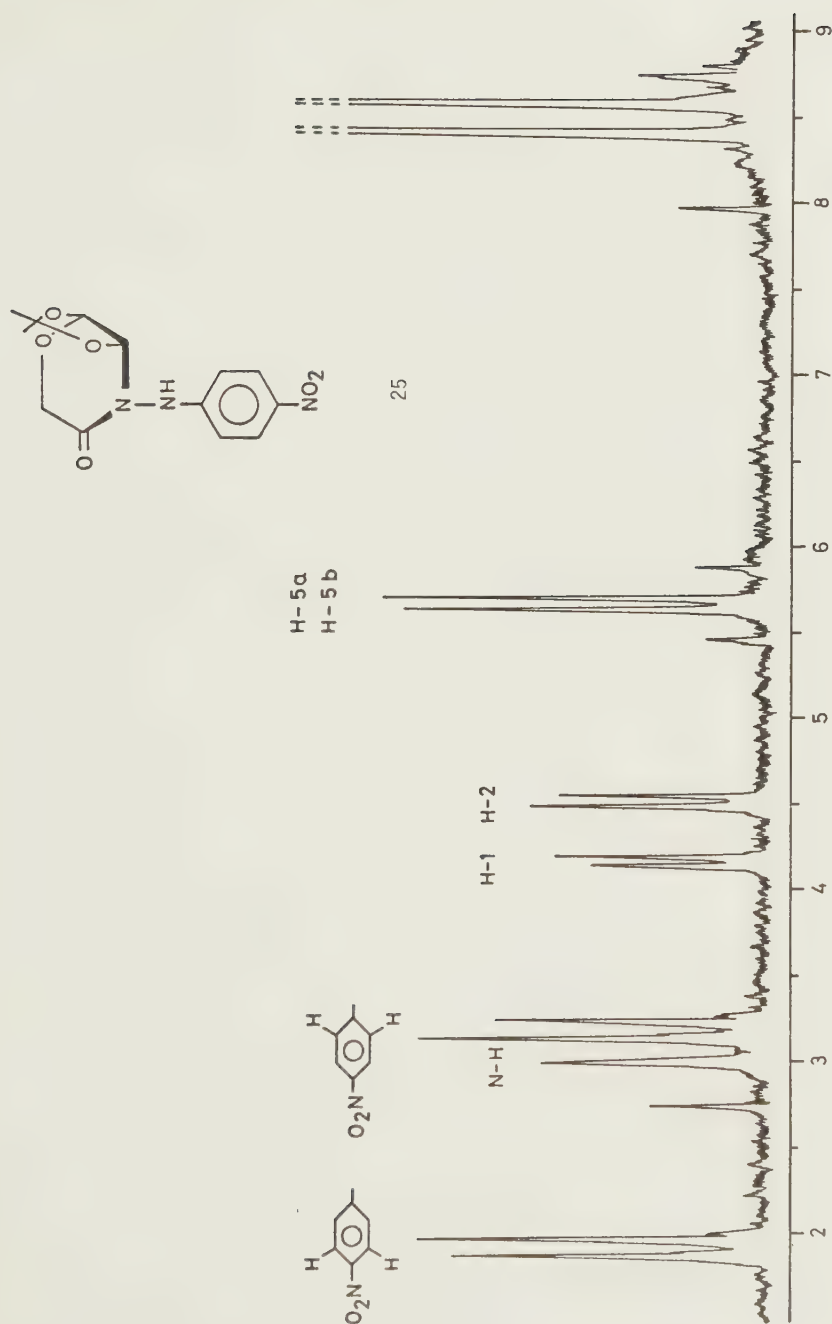
Figure 3 : Spectre de RMN de 25 dans CDCl_3 

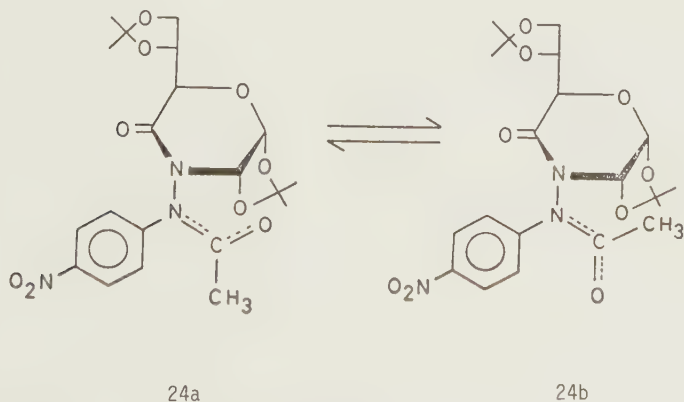
TABLEAU 10 : Quelques paramètres de RMN des N-aminolactames.

No du composé	τ H-1	τ H-2	τ H-5	$J_{1,2}$ (Hz)	$J_{5a,5b}$ (Hz)
23	4,06	4,49	5,43	5,0	
25	4,14	4,50	5,58 et 5,74	4,9	16,2
24a	4,13	4,44	5,48	4,9	
24b	4,21	4,64	5,41	4,9	

constantes de couplage géminale de 17 et 17, 5 Hz respectivement. Le composé 25 doit donc porter un groupement carbonyle en position 4, et il doit en être de même pour 23 dont l'origine chimique et les autres propriétés spectroscopiques sont comparables à celles de 25.

D'autre part les spectres de RMN de 23 et 25 ne décèlent que la présence d'un seul isomère. Si ces produits avaient une structure d'azlactone, ils auraient dû exister, comme les p-nitrophénylhydrazones de céto-sucres, sous forme de deux isomères géométriques syn et anti. L'absence de cette isomérisie nous permet d'éliminer encore une fois cette structure.

Le spectre de RMN du produit acétylé 24, présente à 35° deux séries de signaux pour chaque proton. Lorsqu'on augmente la température, on observe la coalescence progressive de ces signaux. A 115° (solvant C_2Cl_4) la coalescence n'est pas encore complète. Elle doit se situer à environ 120° C. On est donc en présence de deux conformères (24a et 24b) en équilibre, ce phénomène étant dû à l'existence d'une double liaison partielle entre l'azote et le carbone du carbonyle du groupement acétamido.



L'énergie libre d'activation de cet équilibre à la température de coalescence peut être approximativement calculée par la relation d'Eyring [201].

$$\Delta G^\ddagger = 2,3 R T_C \left(10,32 + \log \frac{T_C}{k_C} \right)$$

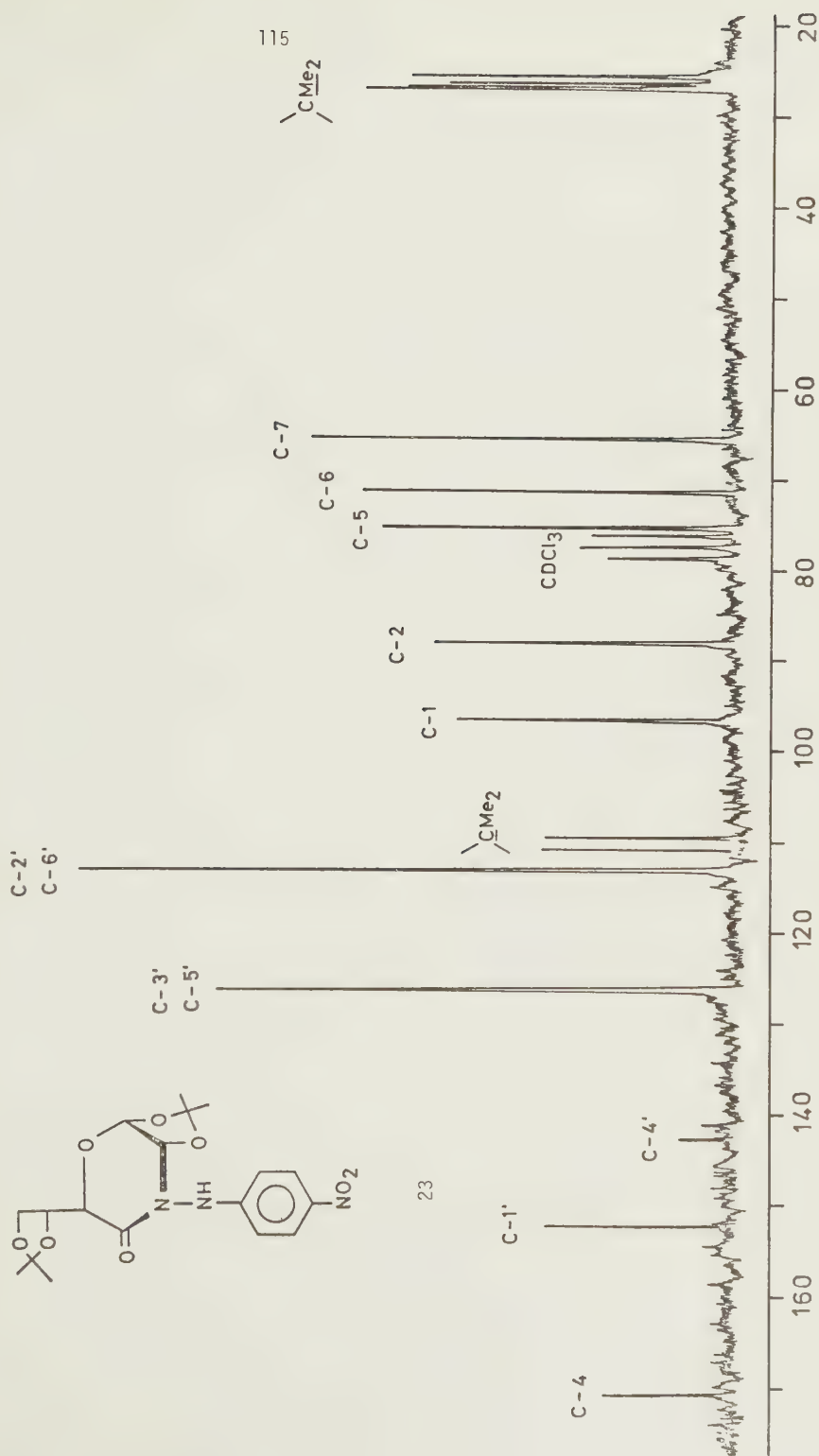
avec $k_C = \frac{\pi \Delta \nu}{\sqrt{2}}$

T_C étant la température de coalescence ($^{\circ}\text{K}$) et $\Delta \nu$ la différence entre les déplacements chimiques des signaux du proton considéré à basse température. Par ce calcul la barrière d'énergie entre les deux conformères de notre composé est estimé être $19,5 \pm 0,3$ Kcal/mole. Le même phénomène a été observé [202] dans certains amides dérivés d'amino-sucres à azote intracyclique. Pour ce type de composés la valeur de $\Delta G^\ddagger$ est de l'ordre de 18,5 Kcal/mole pour les amides dont l'azote fait partie d'un cycle à 5 atomes et de 16,5 Kcal/mole pour les amides ayant un cycle à six atomes. L'examen du tableau 10 montre que ce sont les protons H-2 des deux conformères 24a et 24b qui présentent, parmi les protons du cycle azapyranique, la plus grande différence de déplacement chimique entre eux ($\Delta \tau = 0,20$).

D'autre part le déplacement chimique du proton H-2 de 23a par rapport à celui des protons H-2 de 24a et 24b, une valeur intermédiaire. Ceci implique que 24a ait une conformation dans laquelle le groupement carbonyle de la fonction acétamido se trouve du côté du cycle azapyranique et que 24b ait au contraire, la conformation où le groupement carbonyle se trouve du côté du cycle phényle. On peut conclure également que dans ce composé, ainsi que dans les composés 23 et 25, l'azote N-3 du cycle est voisin de C-2 et non pas de C-5, le proton porté par ce dernier n'étant que très peu affecté par la conformation du groupement acétyle.

Le spectre de résonance magnétique de ^{13}C du composé 23 a été enregistré en découplage total ("noise decoupling") (Fig. 4). Le signal correspondant au carbone du groupement carbonyle ($\delta = 169,8$), se trouve bien dans la zone des déplacements chimiques des groupements carbonyles des amides [203]. L'attribution des signaux aux carbones du groupement aryle a été faite par le calcul approximatif des déplacements chimiques de ces derniers, tenant compte de la

Figure 4 : Spectre de RMN de ^{13}C de 23 en découplage total



contribution des différents substituants du cycle phényle [Réf.203, p. 81].
(Pour -NH- on a utilisé les valeurs correspondant à -NH₂).

Effet des substituants NO₂ et NH₂ sur le déplacement chimique de benzènes substitué en RMN de ¹³C [Réf.203, p. 81]:

Substituant	ipso	ortho	méta	para
NH ₂	+ 18	- 13,3	+ 0,9	- 9,8
NO ₂	+ 20	- 4,8	+ 0,9	+ 5,8

Pour benzène $\delta = 128,5$

Les valeurs expérimentales de ces déplacements chimiques correspondent assez bien aux valeurs calculées :

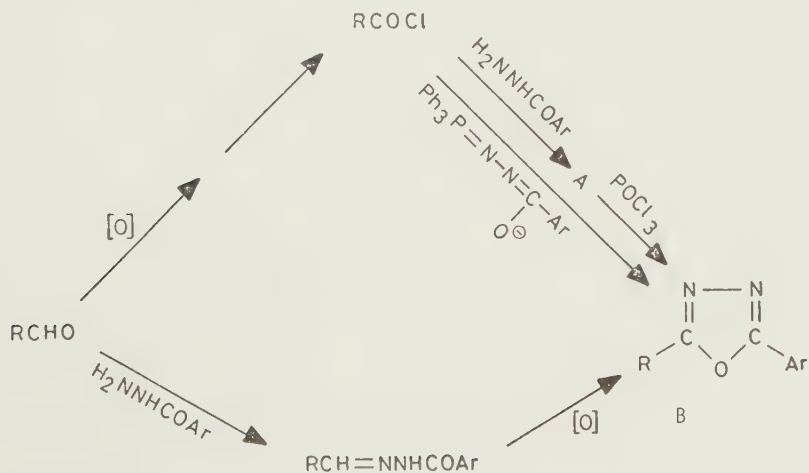
Carbone	δ calculé	δ expérimental
C - 1'	152,3	151,6
C - 4'	138,7	142
C - 3' } C - 5' }	124,6	125,7
C - 2' } C - 6' }	116,1	112,5

III. 6. SYNTHÈSE DE C-NUCLEOSIDES-1,3,4-OXADIAZOLIQUES INVERSES

III. 6.1. Généralités

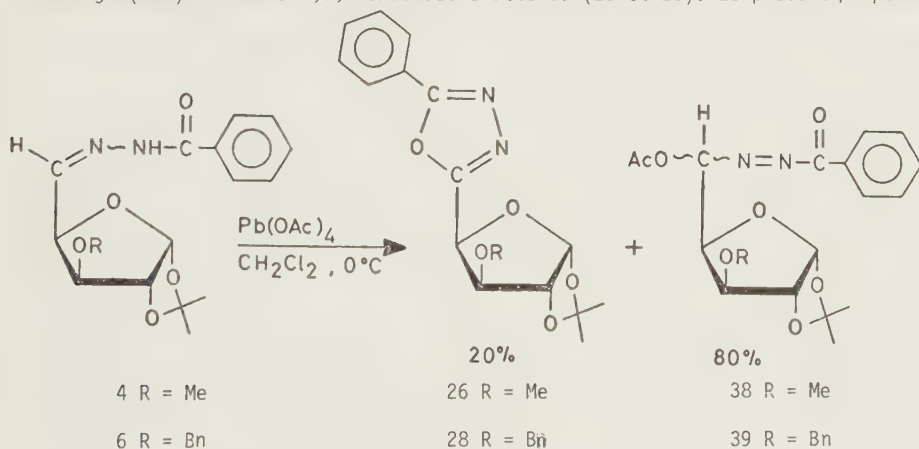
Le grand nombre de brevets publiés durant la dernière décennie sur les 1,3,4-oxadiazoles témoigne de l'intérêt pratique porté à ces composés. Un certain nombre de produits de ce type possèdent des activités pharmacologiques diverses. On peut citer comme exemple les 1,3,4-oxadiazoline-5-ones et les 1,3,4-oxadiazoline-5-thiones qui sont douées d'activités antituberculeuse, analgésique, antipyrétique, antiphlogistique, fongicide ou bactéricide [204]. Les 1,3,4-oxadiazoles sont également utilisés dans la préparation de polymères et de colorants, en photographie, comme scintillateurs et comme écrans de protection contre la lumière.

Plusieurs revues ont été publiées sur la synthèse, les réactions et les propriétés des 1,3,4-oxadiazoles [204], [205]. En chimie des sucres un certain nombre de composés portant cet hétérocycle ont été décrits. La synthèse de ce type de composé s'est fait dans la plupart des cas à partir d'un groupement formyle, par une oxydation et une acylhydrazonation, l'ordre dans lequel sont effectuées ces deux opérations dépendant de la méthode choisie.



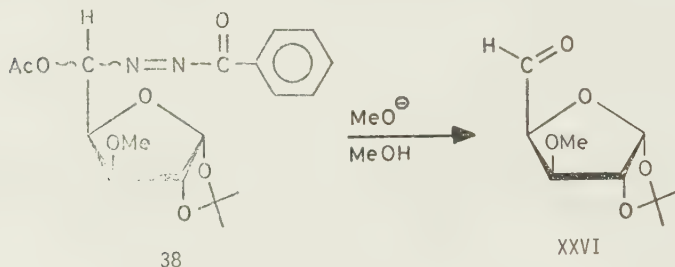
III.6.2. Oxydation des benzoylhydrazones 3,4 et 6 par le tetracétate de plomb

Pour synthétiser les C-nucléosides 1,3,4-oxadiazoliques inversés à partir d'aldéhyddialdoses, nous avons d'abord choisi d'oxyder les benzoylhydrazones de ces derniers par le tetracétate de plomb, l'oxydation de la benzoylhydrazone du benzaldéhyde par ce réactif ayant conduit uniquement au 2,5 diphényl-1,3,4-oxadiazole [173] (cf. § III.1.). Nous avons essayé cette méthode sur les benzoylhydrazones 4 et 6. La réaction a été rapide (après 1/2 heure il ne restait pratiquement plus de produit de départ) et propre, mais elle a conduit, dans les deux cas, à un mélange de deux produits de même R_F . L'un des produits qui ne constituait que 20% du mélange (RMN) était le 1,3,4-oxadiazole attendu (26 et 28). Le produit prépondérant

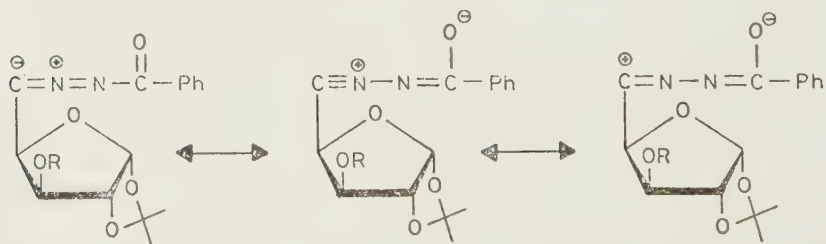


(38 et 39), dans chaque série, avait les caractéristiques spectroscopiques suivantes : en infrarouge on constatait la disparition des bandes correspondants à ν_{N-H} , amide I et amide II, mais la présence de deux absorptions dues à des groupements carbonyles. La première à 1755 cm^{-1} est caractéristique du groupement acétate et la seconde à 1720 cm^{-1} peut être attribuée au carbonyle d'un groupement benzoylazo. Les spectres de rmn de ces produits révèlent la présence d'un proton H-5 et d'un groupement O-acétyle, la structure du reste glycosyle étant conservée. On peut donc attribuer à ces produits une structure

de gem-benzoylazoacétate, dont un seul des épimères au niveau du carbone C-5 s'est formé au cours de l'oxydation. A cause de leur instabilité ces composés n'ont pas pu être purifiés. Sur le gel de silice ou abandonnés à eux-mêmes ils se dégradent. Nous n'avons observé aucune transformation de ces produits en oxadiazole, la quantité de celui-ci restant inchangée dans le mélange. Sous l'action du méthylate de sodium dans le méthanol, 38 se transforme en l'aldéhyde XXVI probablement par l'intermédiaire d'un

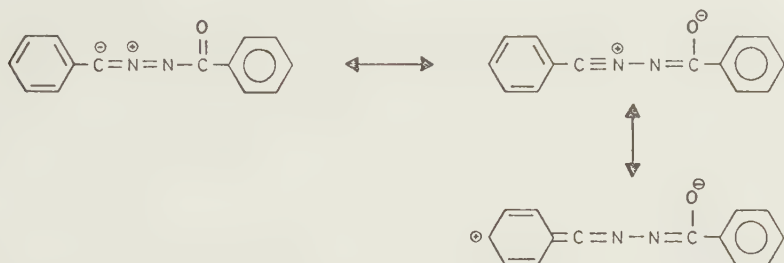


gem-azoalcool (cf. § III.3.1.). Ces observations nous amènent à confirmer le fait que la formation de l'azoacétate et la cyclisation oxydative se font par deux voies mécanistiques différentes. La stéréosélectivité de la formation du gem-benzoylazoacétate est en faveur du mécanisme cyclique proposé généralement pour la formation des azoacétates (cf. § III.1.). Quant aux oxadiazoles, ils ne se forment pas par la cyclisation de l'azoacétate, mais à partir de l'intermédiaire nitrilimine suivant :



Le groupement carbonyle stabilise cet intermédiaire en attirant sa charge négative, mais la charge positive n'est pas stabilisée par résonance. Dans le seul exemple connu où l'oxydation d'une benzoylhydrazone d'aldéhyde conduit uniquement

à l'oxadiazole, c'est-à-dire le cas de la benzoylhydrazone du benzaldéhyde [173], la charge positive de l'intermédiaire nitrilimine est aussi stabilisée par un groupement phényle :



Les mêmes auteurs ont aussi essayé cette oxydation sur l'acétylhydrazone de l'acétaldéhyde, ce qui a eu comme seul résultat, le départ d'une mole d'azote et la formation d'acétaldéhyde, probablement par la décomposition d'un intermédiaire acétyl-azoacétate instable. Les produits 38 et 39 sont, à notre connaissance, les premiers exemples de gem-benzoylazoacétates suffisamment stables à température ambiante pour être spectroscopiquement identifiés.

Dans ces composés la conformation du cycle glycosyle, reflétée par les constantes de couplage $J_{1,2}$ et $J_{3,4}$, reste la même que pour les benzoylhydrazones de départ (4 et 6) dont la conformation du cycle glycosyle est 3T_2 (cf. § II.2.2.4.1.). Les constantes de couplage $J_{4,5}$ (9 Hz pour 38 et 8,8 Hz pour 39) sont très élevées.

Un calcul de la population de la conformation antiparallèle au niveau de la liaison C-4-C-5, montre que pour 38 la conformation est totalement antiparallèle et pour 39 elle est à 97% antiparallèle à ce niveau (les valeurs de J_a (antiparallèle) et J_g (gauche) ont été empruntées à Karplus).

Nous avons aussi essayé d'oxyder la benzoylhydrazone 3 par le tetracétate de plomb pour obtenir une spiro-1,3,4-oxadiazoline. La réaction effectuée à -70°C a engendré un mélange de plusieurs produits dont aucun n'était suffisamment stable pour être isolé, purifié et identifié.

III. 6.3. Oxydation des benzoylhydrazones 4-10 par le mélange HgO, MgO et I₂

La réaction des benzoylhydrazones 4-10 avec un mélange oxydant constitué par l'oxyde mercurique, l'oxyde de magnésium et l'iode dans l'éther anhydre, a conduit aux 1,3,4-oxadiazoles 26 et 28-33 avec des rendements compris entre 15 et 47%, les rendements les plus faibles correspondant aux oxadiazoles 30, 31 et 32 qui portent un groupement NHCOR sur le carbone C-3' du cycle furanique. Cette réaction assez propre dans le cas des oxadiazoles 29 et 33, est accompagnée, dans les autres cas de réactions secondaires et de la formation de plusieurs produits, tous en quantités minimales. Un seul de ces produits, formé en même temps que l'oxadiazole 26 avec un rendement de 4%, a pu être isolé et purifié. Il s'agit du mélange des deux épimères en C-5 de la 4-benzoyl-2-phényl- Δ^2 -1,3,4-oxadiazoline 27 dont la structure sera discutée au paragraphe III.6.5.

III.6.4. ÉTUDE STRUCTURALE DES 1,3,4-OXADIAZOLES

III. 6.4.1. Spectroscopie infrarouge

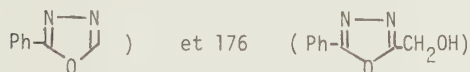
En spectroscopie infrarouge la principale absorption caractéristique du cycle 1,3,4-oxadiazole de nos composés est une bande d'intensité moyenne située à 1550 cm^{-1} et attribuable à la vibration de valence de $\text{C}\equiv\text{N}$ [204]. Dans les spectres infrarouges des composés 30, 31 et 32 cette absorption est masquée par la bande amide II du groupement NHCOR.

III. 6.4.2. Spectroscopie ultraviolette

Les spectres ultraviolets de nos oxadiazoles présentent deux absorptions: la première entre 206 et 213 nm ($7400 < \epsilon < 18800$) et la seconde entre 249 et 252,5 nm ($14200 < \epsilon < 25500$). Généralement le spectre électronique du cycle 1,3,4-oxadiazole est peu différent de celui du système benzénique. Par exemple, le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole absorbe comme le diphenyle à 248 nm [204] [210].

III. 6.4.3. Spectrométrie de masse

Les spectres de masse de nos oxadiazoles ont en commun, comme d'autres 5-phényl-1,3,4-oxadiazoles dérivés de sucres [150] [209] les fragments 77 (Ph), 105 (Bz), 145 (ion de faible intensité et de structure



L'ion 175 de structure possible $\left(\text{Ph} \begin{array}{c} \text{N} \text{---} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \text{CH}_2\text{O} \right)$ est aussi présent dans

les spectres de masse de tous nos oxadiazoles.

III. 6.4.4. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

L'absence de proton sur le cycle oxadiazole rend les spectres de RMN de nos composés relativement simples (Fig. 5), mais ne permet pas de déterminer leur conformation au niveau de la liaison liant l'hétérocycle aromatique au reste glycosyle. La comparaison des constantes de couplage de ce dernier avec celles des benzoylhydrazones correspondantes (Tableau 11), montre que, sauf pour le composé 30, la conformation du cycle glycosyle des oxadiazoles reste inchangée par rapport à la conformation de leurs benzoylhydrazones de départ (cf. § II.2.2.4.1.). Seul l'oxadiazole 30 a une constante de couplage $J_{2',3'}$ (3,8 Hz) différente de la constante de couplage $J_{2,3}$ (4,5 Hz) de la benzoylhydrazone 7. Cette différence de constante de couplage traduit une augmentation d'environ 5° de l'angle dièdre entre les protons H-2' et H-3'. Comme la constante de couplage $J_{3',4'}$ (9,8 Hz) de 30 a légèrement augmentée en valeur absolue par rapport au $J_{3,4}$ de 7, on peut envisager pour l'oxadiazole 30 la conformation 3T_4 comme étant la conformation la plus probable.

Le spectre de RMN du ^{13}C de l'oxadiazole 26 a également été enregistré (Fig. 6). Les signaux correspondant aux carbones C-2 et C-5 du cycle oxadiazole se trouvent à 165,3 et 162,1 ppm, mais il n'est pas possible de faire une attribution plus précise. Quant aux signaux correspondant au cycle phényle,

TABLEAU 11 : Constantes de couplage et conformation des benzo[h]hydrazones et des 1,3,4-oxadiazoles

Benzoyl hydrazone	4	6	8	7	9	5	10	
Oxadiazole	26	29	31	30		32	28	33
$J_{1,2}$ ou $J_{1',2'}$ (Hz)	3,7	3,6	3,5	3,7	3,4	3,5	3,6	4,4
$J_{2,3}$ ou $J_{2',3'}$ (Hz)	0	0	0	0	4,5	4,8	4,9	2,5
$J_{3,4}$ ou $J_{3',4'}$ (Hz)	3,5	3,6	3,5	3,9	9,5	8,8	7,6	7,4
$J_{4,5}$ ou $J_{4',5'}$ (Hz)								1,8
Conformation	$3T_2$	$3T_2$	$3T_2$	$3T_2$	$3E$	$3E$	E_2	$3S_5$

Figure 5 : Spectre de RMN de 33 dans CDCl_3

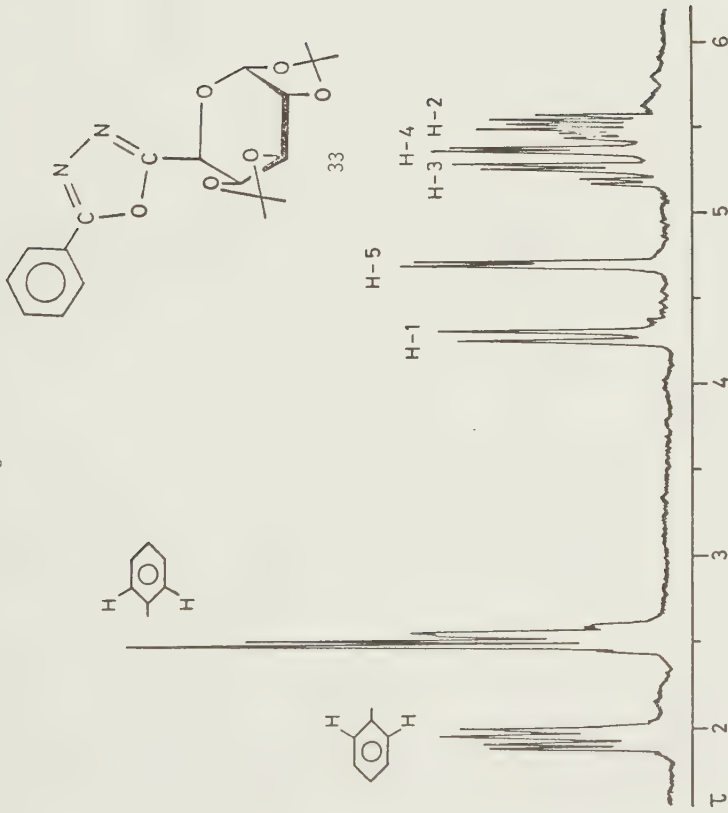
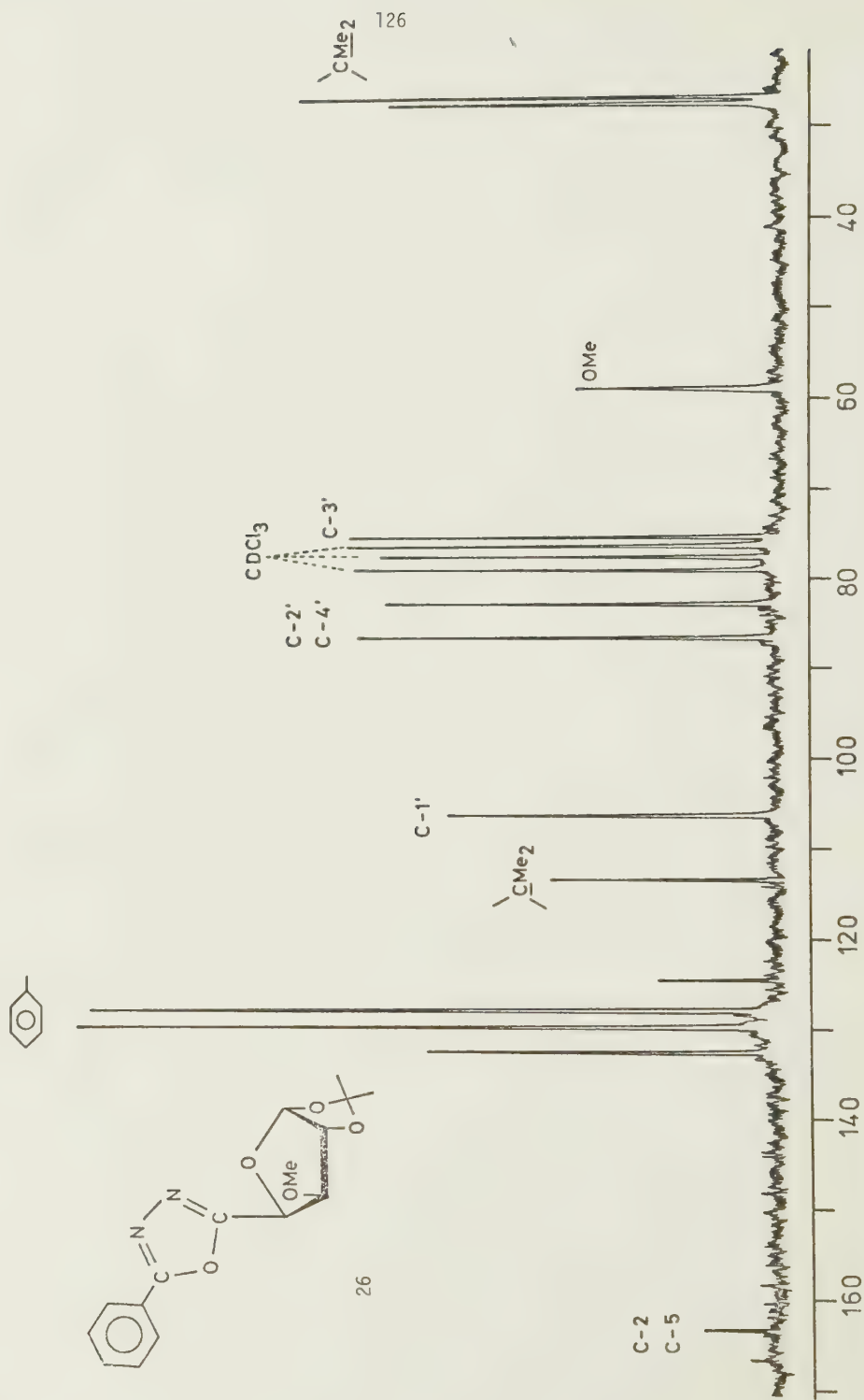


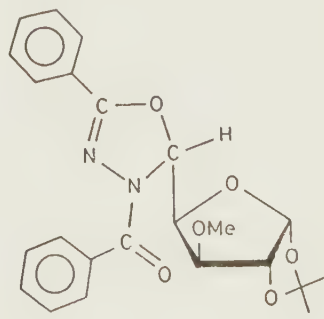
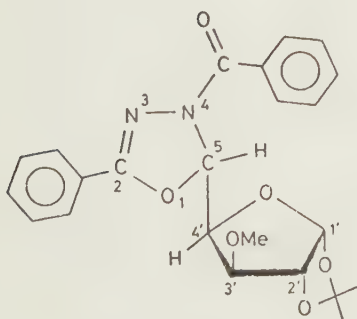
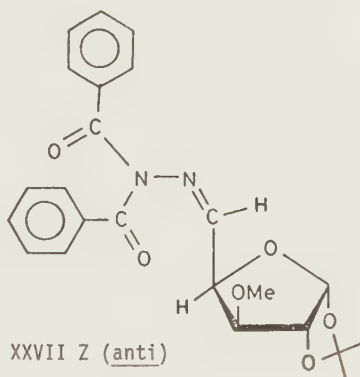
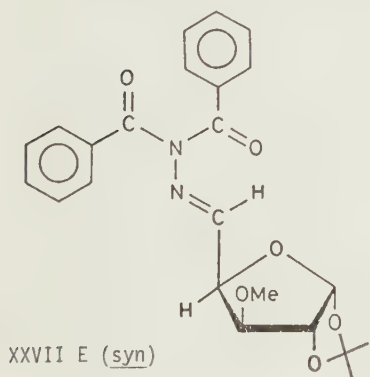
Figure 6 : Spectre de RMN de ^{13}C de 26 en découplage total



on peut attribuer le pic de faible intensité à 123,7 ppm au carbone C-1'' ne portant pas d'hydrogène, les pics à 128,8 et 126,9 ppm aux carbones C-2'' et C-3'' et le pic à 123,7 ppm au carbone C-4''.

III. 6.5. STRUCTURE DU COMPOSE 27

Le spectre de masse et l'analyse élémentaire du composé 27 nous ont permis de déterminer la formule brute de ce composé ($C_{23}H_{24}N_2O_6$). Son spectre de RMN révèle la présence de deux isomères qui peuvent, à priori, être soit les isomères E (syn) et Z (anti) d'une dibenzoylhydrazone existant dans



27 S

27 R

la seule conformation plane stériquement possible du groupement dibenzoylhydrazone (XXVII), soit les isomères de configuration R et S d'une Δ^2 -1,3,4-oxadiazoline (27).

Dans le spectre infrarouge de ce composé on constate bien l'absence de bandes correspondant à NH et amide II, mais la présence d'une bande amide I à 1630 cm^{-1} . Cette fréquence d'absorption est trop basse pour appartenir à un groupement $\{-\text{CONCO}-\}$ qui doit absorber au dessus de 1710 cm^{-1} [212], ceci n'étant valable que si les deux groupements benzoyles restent coplanaires. Cette absorption peut plus vraisemblablement être attribuée au groupement N-benzoyl de la structure Δ^2 -1,3,4-oxadiazoline 27. Une autre absorption à 1577 cm^{-1} est attribuable à la double liaison $\text{C}=\text{N}$ intracyclique de cette dernière structure.

Si le composé en question était une dibenzoylhydrazone, il ne devrait exister, comme nos benzoylhydrazones d'aldéhydes (cf. § II.2.2.4.2.) que sous la forme E (syn), le plus stable des deux isomères géométriques possibles. Or ce composé existe sous la forme de deux isomères présents en quantités sensiblement égales.

Bien que les preuves apportées ne soient pas suffisantes pour attribuer définitivement la structure 27 à notre composé, nous supposons dans ce qui suit que cette structure est exacte et nous essayerons de déterminer la configuration de chacun des deux isomères au niveau du nouveau centre asymétrique.

Dans le tableau 12 sont portées les constantes de couplages de ces deux isomères. La valeur de la constante de couplage $J_{4',5}$ est de 5,4 Hz pour l'un des isomères et de 1,8 Hz seulement pour l'autre. Si l'on admet qu'au niveau de la liaison C-4'-C-5, les conformations décalées sont les plus stables, on peut calculer approximativement la population de la conformation antiparallèle contribuant à la moyenne des conformations dans chaque isomère, à partir des constantes de couplages $J_{4',5}$, par la relation suivante :

$$J_{4',5} = p_a J_a + (1-p_a) J_g$$

où les valeurs de J_a (antiparallèle) et J_g (gauche) sont calculées d'après Karplus [156]

$$J_a = 9\text{ Hz} ; \quad J_g = 1,85\text{ Hz}$$

Ce calcul montre que pour le premier isomère la population de la conformation antiparallèle est d'environ 50%, tandis que, pour le second cette population est nulle. L'examen de modèles moléculaires montre que lorsque la configuration

TABLEAU 12 : Constantes de couplages et conformations des deux isomères de 1a Δ^2 -1,3,4-oxadiazoline 27.

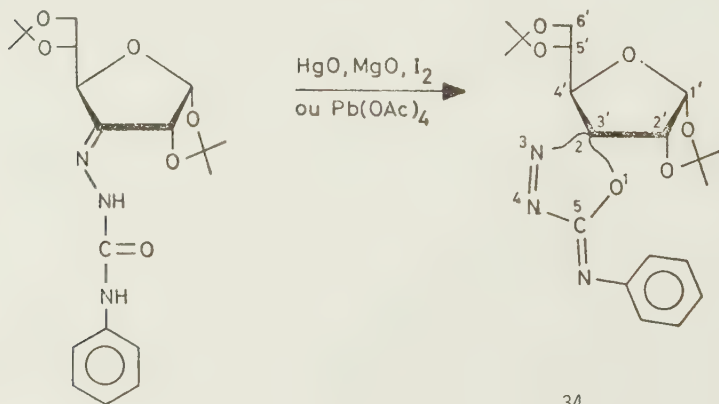
composé	$J_{1,2}, (Hz)$	$J_{2,3}, (Hz)$	$J_{3,4}, (Hz)$	$J_{4,5}, (Hz)$	conformation
27 (S)	3,8	0	3,3	5,4	3T_2
27 (R)	4,4	1,6	6	1,8	1E

au niveau du C-5 est S le composé peut adopter toutes les conformations décalées sans une trop grande gêne stérique, tandis que lorsque la configuration à ce niveau est R, la conformation antiparallèle devient impossible à cause de l'interaction stérique entre le groupement N-benzoyl et le O-Me du reste glycosyle. C'est ainsi qu'on peut attribuer une configuration S au carbone C-5 de l'isomère pour lequel $J_{4',5} = 5,4$ Hz et une configuration R au même niveau à l'isomère ayant une constante de couplage $J_{4',5}$ de 1,8 Hz. La comparaison des autres constantes de couplage des deux isomères R et S, montre que les cycles glycosyles de ces derniers ont des conformations différentes. L'isomère de configuration S a la même conformation que la benzoyl-hydrazone 4 et l'oxadiazole 26 (voir tableaux 11 et 12), c'est-à-dire une conformation 3T_2 , tandis que pour l'isomère de configuration R le calcul des angles dièdres entre les différents protons du cycle furanique à partir des constantes de couplage d'après Karplus [156], montre que dans ce cas le cycle glycosyle adopte une conformation 1E .

III. 7. SYNTHÈSE DES Δ^3 -1,3,4-OXADIAZOLINES

III. 7.1. Préparation

Pour obtenir la spiro Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline 34, nous avons d'abord essayé d'oxyder la 4-phényl-semicarbazone 11 par le tetracétate de plomb.



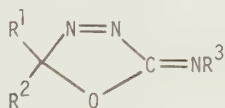
34

Contrairement au cas de l'oxydation par ce réactif de 4-phénylsemicarbazones de cétones aliphatiques et aromatiques [181], le résultat de cette réaction sur notre 4-phénylsemicarbazone n'a pas été satisfaisant, le rendement obtenu étant inférieur à 10%. Le produit de la réaction était un mélange des deux épimères au niveau de l'atome de carbone spiranique. L'oxydation de la même semicarbazone (11) par le mélange oxydant, HgO , MgO , I_2 , a donné un résultat nettement meilleur. Un seul des deux épimères possibles en C-3' de 34 a été obtenu avec un rendement de 43%.

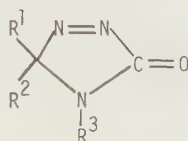
Par la même méthode nous avons synthétisé les Δ^3 -1,3,4-oxadiazolines 35, 36 et 37. Le composé 35 a été obtenu comme 34 sous la forme d'un seul isomère, tandis que 36 et 37 étaient dans chaque cas un mélange des deux épimères au niveau du nouveau centre asymétrique. Les deux isomères de 36 n'ont pas pu être séparés tandis que ceux de 37 ont été séparés par chromatographie en phase liquide, sous pression (c11).

III. 7.2. Structure des Δ^3 -1,3,4-oxadiazolines

L'existence de la structure 5-phénylimino- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline dans les composés 34-37 est prouvée par les spectres infrarouges et ultraviolets de ces composés. En IR ces produits présentent une absorption à $1699\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$.



XXVIII



XXIX

Cameron, West et Warkentin [181], [213] ont démontré que des absorptions semblables pour les composés de type XXVIII (lorsque $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$, le composé absorbe à 1699 cm^{-1}) sont dues à la double liaison $\text{C}=\text{N}$ exocyclique de ces structures et non pas au carbonyle de structures isomères de type XXIX. Les spectres UV des composés 34-37 présentent deux maximums d'absorption, le

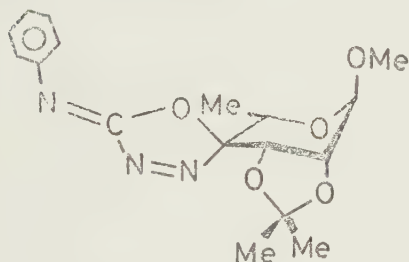
premier à 213-220 nm et le second à 321-327 nm. Le composé (XXVIII $R^1 = R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Ph}$) a des maximums d'absorption à 221 et 322 nm. Ces deux absorptions sont dues à des transitions de type $\Pi \rightarrow \Pi^*$ et aucune absorption due à une transition $n \rightarrow \Pi^*$ n'est visible dans les spectres UV de nos composés, ni dans ceux des composés XXVIII, la (les) bande (s) d'absorption de ce type étant probablement masquée (s) par l'absorption de type $\Pi \rightarrow \Pi^*$ de plus grande longueur d'onde.

Dans les composés de type XXVIII il y a deux possibilités d'isomérisation. La première est au niveau de la double liaison $\text{C}=\text{N}$ et la seconde au niveau du carbone tétraédrique du cycle oxadiazoline lorsque R^1 et R^2 sont différents. Cameron et coll. [181] ont seulement synthétisé des produits ayant les deux substituants R^1 et R^2 identiques et n'ont obtenu qu'un seul des deux isomères géométriques possibles au niveau de la double liaison $\text{C}=\text{N}$. Ils ont attribué la configuration anti (par rapport à la fonction azo) à cet isomère unique sur la base de la variation du déplacement chimique (lorsque $R^1=R^2=\text{Me}$) du groupement méthyle, lorsque R^3 passe du phényle (δ 1,71) au benzyle (δ 1,54) et au β -phényléthyle (δ 1,43).

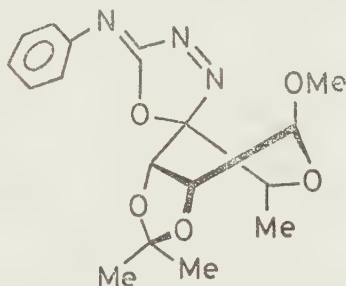
Dans le cas des composés 36 et 37 les deux isomères obtenus dans chaque cas sont les épimères au niveau du carbone hybridé sp^3 de l'hétérocycle, comme indiqué par les déplacements chimiques des protons du reste glycosyle dont les variations d'un isomère à l'autre sont trop grandes pour qu'il puisse s'agir d'une isomérisation géométrique au niveau du groupement imino. Dans ce qui suit nous supposons que la configuration de nos Δ^3 -1,3,4-oxadiazoles au niveau du groupement imino est anti par rapport à la fonction azo.

L'attribution de configuration aux composés 34 et 35 au niveau de l'atome de carbone spiranique s'est avérée impossible du fait de l'absence d'un second isomère. Le mécanisme de la réaction d'oxydation conduisant à ces produits n'est pas connu et cette réaction n'a pas été dans tous les cas stéréosélective. Néanmoins la seule remarque qu'on puisse faire à propos de la configuration de ces produits, c'est que la cyclisation qui se fait au cours de la réaction d'oxydation serait stériquement plus favorable si elle se faisait préférentiellement sur la face exo du cycle furanique.

Pour le composé 36 bien que nous disposions du mélange des deux isomères, nous n'avons pas pu résoudre le problème de l'attribution de configuration aux deux isomères pour la raison suivante: ces composés peuvent avoir deux conformations différentes. Ce sont les conformations 1S_3 et $^{4,0}F$ toutes deux compatibles avec les constantes de couplage $J_{1',2'} = 0$ et $J_{2',3'} \approx 6$ Hz. L'examen de modèles moléculaires montre que pour l'isomère de configuration manno la conformation $^{4,0}F$ est la plus favorable, tandis que pour l'isomère



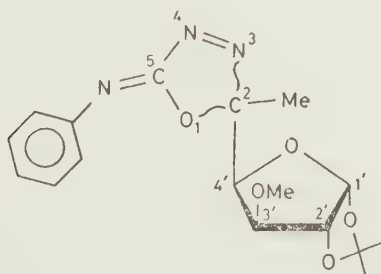
36

Configuration mannoConformation $^{4,0}F$ 

36

Configuration taloConformation 1S_3

de configuration talo la conformation 1S_3 est la plus favorable. L'influence du changement de conformation sur les déplacements chimiques des protons du cycle pyranique n'étant pas facilement prévisible, ces déplacements chimiques ne nous permettent pas de déterminer la configuration de chaque isomère. Dans le cas du composé 37 le problème d'attribution de configuration est compliqué



37

par la conformation inconnue de ce composé au niveau de la liaison C-2-C-4', ce qui rend impossible l'interprétation des différences de déplacements chimiques entre les protons correspondants des deux isomères.

CHAPITRE III

PARTIE EXPERIMENTALE

3-O-Acétyle-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-C-p-nitrophénylazo- α -D-glucofuranose (16).

A une solution de 5,859 g (13 mmoles) de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ dans 300 ml de CH_2Cl_2 on ajoute goutte à goutte, à 0°C , une solution de 3,952 g (10 mmoles) de la p-nitrophénylhydrazone du 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofuranos-3-ulose [160] dans 300 ml de CH_2Cl_2 . Après 24 h à la température ambiante, on arrête la réaction en ajoutant à 0°C 300 ml d'eau, on filtre, on élimine la phase aqueuse, on lave avec une solution de NaHCO_3 10% (3x100 ml), on sèche sur MgSO_4 et on évapore le solvant. On obtient après recristallisation du produit dans l'éthanol 2,672 g (59,2%) de cristaux jaunes de 16.

Pf : $163 - 165^\circ$

$[\alpha]_D^{25}$: $+ 376,5^\circ$ ($C=0,66$ CHCl_3)

ccm : R_F 0,68 (solvant B)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 283 (16800), 407 (337).

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1770 ($C=O$), 1620 (Ar), 1530 et 1352 (NO_2), 1460 (faible) ($-N=N-$), 1385 et 1370 cm^{-1} (CMe_2).
1082, 1070, 1220, 1352, 1770, 1042, 1530, 1370, 1010, 1105.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) : τ 1,74, 1,84, 2,14 et 2,24 (système AA'BB', 4p, Ar), 3,97 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1), 4,62 (d, 1p, H-2), 5,12 (d, 1p, $J_{4,5}$ 6,3 Hz, H-4), 5,72 (m, 1p, H-5), 5,80-6 (m, 2p, H-6a, H-6b), 7,76 (s, 3p, $-\text{COCH}_3$), 8,30, 8,60 et 8,78 (3s, 2x3p, 1x6p, CMe_2).

sm : 243 (100), 43 (49), 101 (33), 436 (M^+-Me) (23), 99 (7,8), 301 (7,5), 69 (7,3), 125 (7), 97 (6,1), 336 (6,1), ... 393 (4,5), ... 378 (4,3), ... 409 (0,7), ... 451 (M^+) (0,3).

analyse : Calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_9\text{N}_3$ (451,44) :

C, 53,21 ; H, 5,58 ; N, 9,31 ;

Trouvé : C, 53,21 ; H, 5,70 ; N, 9,22.

3-O-Acétyle-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-C-p-nitrophénylazo- α -D-galactofuranose (17).

425 mg (1,08 mmoles) de la p-nitrophénylhydrazone du 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-xylo-hexofuranos-3-ulose /160/ sont traités comme pour la préparation de 16. On obtient après recristallisation dans l'éthanol 192 mg et par ccp (solvant B) des solutions mères 172 mg (au total 364 mg (74%)) de 17.

Pf : 157 - 159°

$[\alpha]_D^{26}$: 289,5° (C = 1,35 CHCl₃)

ccm : R_F 0,55 (solvant B)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 212,5 (21250), 283,5 (20500), 406 (327).

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 1750 (C = O), 1610 (Ar), 1520 et 1340 (NO₂), 1450 (faible) (-N=N-), 1380 et 1370 cm⁻¹ (CMe₂).
1220, 1070, 1340, 1750, 1520, 1020, 1100, 1370, 1245, 1155.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) : τ 1,62, 1,72, 2,16 et 2,26 (système AA' BB', 4p, Ar), 3,92 (d, 1p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1), 5,08 (m, 1p, J_{4,5} 9,3 Hz, J_{5,6a} 6,2 Hz, J_{5,6b} 6,7 Hz, H-5), 5,22 (d, 1p, H-2), 5,42 (d, 1p, H-4), 6,17 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,6 Hz, H-6a), 6,39 (dd, 1p, H-6b), 7,85 (s, 3p, -COCH₃), 8,31, 8,57 et 8,67 (3s, 2x3p, 1x6p, CMe₂).

sm : 101 (100), 43 (81), 243 (68), 31 (37,5), 125 (26), 122 (19), 391 (17,5), 436 (M.⁺-Me) (16), 150 (13), 264 (12), 260 (11), 291 (8), 333 (3).

analyse : Calc. pour C₂₀ H₂₅ O₉ N₃ (451,44) :

C, 53,21 ; H, 5,58 ; N, 9,31 ;

Trouvé : C, 53,34; H, 5,51 ; N, 9,38.

Méthyl-4-0-acétyl-6-désoxy-2,3-0-isopropylidène-4-C-p-nitrophénylazo- α -

L-mannopyranoside (18).

542 mg (1,54 mmoles) d'un mélange de 1 et 2 sont traités comme pour la préparation de 16. Le produit n'étant pas cristallin est soumis à un ccp (solvant E) qui fournit 538 mg (85%) de 18.

Sirop

$[\alpha]_D^{20}$: + 405,8° (C = 1,14 CHCl₃)

ccm : R_F 0,45 (solvant E)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 210 (19700), 280,5 (16900).

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1740 (C = O), 1606 (Ar), 1522 et 1345 (NO₂), 1450 (-N=N-), 1370 cm⁻¹ (CMe₂).

1345, 1095, 1220, 1057, 1522, 1025, 1370, 1144, 1740, 730.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) : τ 1,62, 1,72, 2,07 et 2,17 (système AA'BB', 4p, Ar), 4,85 (s é1., 1p, J_{1,2} 1,2 Hz, H-1), 5,08 (d, 1p, J_{2,3} 6,6 Hz, H-3), 5,41 (q, 1p, J_{5-Me} 6,4 Hz, H-5), 5,55 (dd, 1p, H-2), 6,49 (s, 3p, OMe), 7,84 (s, 3p, -COCH₃), 8,69 et 8,80 (2s, 2x3p, CMe₂), 8,88 (d, 3p, Me).

sm : 43 (100), 87 (82), 159 (58), 141 (58), 201 (45), 259 (44), 99 (42), 129 (28), 127 (27), 122 (21), ... 278 (8), ... 323 (7,6), ... 394 (M.⁺-Me) (4), ... 378 (3,5).

analyse : Calc. pour C₁₈ H₂₃ O₈ N₃ (409,40) :

C, 52,81 ; H, 5,66 ; N, 10,26 ;

Trouvé : C, 52,74 ; H, 5,66 ; N, 10,23.

1,2:5,6-Di-O-isopropylidène-3-C-p-nitrophénylazo- α -D-glucofuranose (19)

A une solution de 100 mg (0,22 mmole) de 16 dans 10 ml de MeOH on ajoute du méthylate de sodium jusqu'à ce que la solution devienne fortement alcaline. Après 2 h à 20°C, on neutralise avec de la résine Dowex 50 $[H^+]$, on filtre et on évapore le solvant. On obtient après recristallisation dans l'éthanol 56 mg (62%) de 19.

Pf : 132,6 - 133,1°C

$[\alpha]_D^{28}$: + 535° (C = 1,2 CHCl₃)

ccm : R_F 0,65 (solvant B)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 214 (12500), 283,5 (19000).

ir : $\nu_{\max}^{KBr}$ 3470 (OH), 1611 et 1595 (Ar), 1517 et 1351 (NO₂), 1460 (faible) (-N=N-), 1382 et 1372 cm⁻¹ (CMe₂).
1351, 1517, 1080, 869, 843, 1070, 3470, 1020, 1382, 1223.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) : τ 1,62, 1,72, 2,07 et 2,16 (système AA'BB', 4p, Ar), 3,94 (d, 1p, J_{1,2} 3,25 Hz, H-1), 4,79 (s, 1p, -OH), 5,03 (d, 1p, J_{4,5} 7,9 Hz, H-4), 5,61 (d, 1p, H-2) 5,70-6 (m, 3p, H-5, H-6a, H-6b), 8,29, 8,64 et 8,86 (3s, 2x3p, 1x6p, CMe₂).

sm : 101 (100), 201 (93), 59 (72), 43 (68), 115 (62), 71 (55), 85 (33), 259 (33), 143 (31), 97 (28), ... 279 (1,2), ... 394 (M.⁺-Me) (1,1), ... 294 (0,6), ... 293 (0,5), 351 (0,5), ... 336 (0,4), ... 409 (M.⁺) (0,04).

analyse : Calc. pour C₁₈ H₂₃ O₈ N₃ (409,40) :

C, 52,81 ; H, 5,66 ; N, 10,26 ;

Trouvé : C, 52,85 ; H, 5,65 ; N, 10,23.

1,2:5,6-Di-O-isopropylidène-3-C-p-nitrophénylazo- α -D-galactofuranose (20).

83,4 mg (0,18 mmole) de 17 sont traités comme pour la préparation de 19.
On obtient 70 mg (95%) de 20.

sirop

$[\alpha]_D^{24}$: + 323° (C = 0,8 CHCl₃)

ccm : R_F 0,50 (solvant B)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 213,5 (26000), 283 (20000).

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 3410 (OH), 1610 et 1595 (Ar), 1578 et 1348 (NO₂), 1455 (faible) (-N=N-), 1382 et 1372 cm⁻¹ (CMe₂).
1348, 1578, 1060, 1080, 1008, 1215, 1110, 1372, 1160, 1382.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) τ 1,58, 1,68, 2,00 et 2,10 (système AA'BB', 4p, Ar), 3,86 (d, 1p, J_{1,2} 3,7 Hz, H-1), 4,69 (s é1., 1p, -OH), 5,16 (m, 1p, J_{4,5} 9,2 Hz, J_{5,6a} 6,4 Hz, J_{5,6b} 7,3 Hz, H-5), 5,46 (d, 1p, H-2), 5,92 (d, 1p, H-4), 6,33 (dd, 1p, J_{6a, 6b} 8,3 Hz, H-6a), 6,70 (dd, 1p, H-6b), 8,30, 8,60 et 8,66 (3s, 2x3p, 1x6p, CMe₂).

sm : 101 (100), 279 (85), 43 (48), 351 (45), 71 (29), 59 (27), 218 (24), 394 (M.⁺-Me) (21), 235 (16), 207 (15), 85 (14), 190 (13), 264 (12,5) 293 (12), 409 (M.⁺) (11).

analyse : Calc. pour C₁₈ H₂₃ O₈ N₃ (409,40) :

C, 52,81 ; H, 5,66 ; N, 10,26 ;

Trouvé : C, 52,96 ; H, 5,66 ; N, 10,14.

Méthyl-6-désoxy-2,3-O-isopropylidène-4-C-p-nitrophénylazo- α -L-mannopyranoside (21).

A une solution de 354 mg (0,86 mmole) de 18 dans 30 ml de MeOH on ajoute du méthylate de sodium jusqu'à ce que la solution devienne fortement alcaline. Après 24 h à 20° C on neutralise avec de la résine Dowex 50 [H⁺], on filtre et on évapore le solvant. On obtient après purification par ccp (solvant E) 211 mg (67%) de 21.

sirop

α/α_D^{24} : 304,7° (C = 1,04 CHCl₃)

ccm : R_F 0,58 (solvant E).

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 208 (16780), 280 (12720).

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 3410 (OH), 1610 et 1593 (Ar), 1523 et 1348 (NO₂), 1450 (faible) (-N=N-), 1380 et 1372 cm⁻¹ (CMe₂).
1348, 1093, 1068, 1523, 1020, 1122, 1216, 1154, 862, 1372.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) τ 1,59, 1,70, 1,98 et 2,08 (système AA'BB', 4p, Ar), 4,63 (s, 1p, OH), 4,74 (s, 1p, H-1), 5,43 et 5,51 (système AB, 2p, J_{2,3} 6,4 Hz, H-2, H-3), 5,78 (q, 1p, J_{5,Me} 6,7 Hz, H-5), 6,51 (s, 3p, OMe), 8,73 et 9,04 (2s, 2x3p, CMe₂), 9,08 (d, 3p, Me).

sm : 83 (100), 85 (72), 185 (64), 87 (44), 59 (42), 217 (30), 99 (30), 207 (29), 236 (27), 205 (24), 309 (20), 323 (16), ... 336 (14), ... 352 (M.⁺-Me) (13), ... 367 (M.⁺) (1,6).

analyse : Calc. pour C₁₆ H₂₁ O₇ N₃ (367,36) :

C, 52,31 ; H, 5,76 ; N, 11,44 ;

Trouvé : C, 52,45 ; H, 5,96 ; N, 11,31.

6-Désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-5-C-p-nitrophénylazo- α -D-glucose et β -L-ido-hexofuranose (22).

316 mg (0,75 mmole) d'un échantillon composé de 5-O-acétyl-6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-5-C-p-nitrophénylazo- α -D-glucose et β -L-ido-hexofuranose [198] sont dissous dans 30 ml de MeOH. A cette solution on ajoute du méthylate de sodium jusqu'à ce que la solution devienne fortement alcaline. Après 3 h à 20° C on neutralise avec de la résine Dowex 50 /H⁺/, on filtre et on évapore le solvant. Les deux isomères obtenus sont séparés par ccp (solvant B) et on obtient 73,7 mg d'un isomère stable qui cristallise (22a) (R_F 0,5 solvant B) et 61,3 mg d'un autre isomère instable (22b) (R_F 0,35 solvant B) qui n'a pas pu être complètement caractérisé (rendement total: 49%).

22a décrit ci-dessous est recristallisé dans l'éther isopropylique.

22a

Pf : 112,2 - 114,7°

$[\alpha]_D^{25}$: - 47,46° (C = 1,0 CHCl₃)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 207 (10400), 277,5 (16000)

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3470 (OH), 1615 et 1598 (Ar), 1580 et 1342 (NO₂), 1470 (-N=N-), 1390 et 1380 cm⁻¹ (CMe₂).
1085, 1342, 1580, 1025, 3470, 1172, 1010, 865, 1260, 1380.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) τ 1,60, 1,70, 2,10 et 2,20 (système AA'BB', 4p, Ar), 3,94 (d, 1p, J_{1,2} 3,7 Hz, H-1), 4,98 (s, 1p, OH), 5,42 (d, 1p, J_{3,4} 3,4 Hz, H-4), 5,47 (d, 1p, H-2), 6,37 (d, 1p, H-3), 6,74 (s, 3p, OMe), 8,33 (s, 3p, Me), 8,48 et 8,67 (2s, 2x3p, CMe₂).

sm : 173 (100), 85 (85), 87 (83), 151 (31), 59 (30), 43 (30), 115 (25), 150 (20), 122 (20), 113 (18), ... 201 (9), ... 202 (1,3), ... 217 (1,2), 279 (1,2), ... 223 (1), ... 244 (0,8), ... 351 (0,48), ... 352 (M.⁺-Me) (0,25).

analyse : Calc. pour C₁₆H₂₁O₇N₃ (367,36) :

C, 52,31 ; H, 5,76 ; N, 11,44 ;

Trouvé : C, 52,38 ; H, 5,70 ; N, 11,39.

3-Désoxy-1,2:6,7-di-O-isopropylidène-3-p-nitrophénylamino-3-aza- α -D-ribo-hepto-1,5-pyranos-4-ulose (23).

A une solution de 500 mg (1,1 mmoles) de 16 dans 120 ml de THF fraîchement distillé, on ajoute du ter-butylate de potassium jusqu'à ce que la solution devienne fortement alcaline (vérification avec du papier pH humide). Après 10 h à 20° C, la solution est lavée avec une solution saturée froide de NH₄Cl (60 ml) et séchée sur MgSO₄. Le résidu obtenu après évaporation du solvant, soumis à une ccp (solvant G), fournit 256 mg (57%) de 23. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans un mélange Ether-hexane.

Pf : 168,0 - 169,1°

$[\alpha]_D^{24}$: 52,8° (C = 1,39 CHCl₃)

ccm : R_F 0,42 (solvant B).

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 218 (8900) , 340 (12200).

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3310 (NH), 1705 (amide I), 1600 (Ar), 1502 et 1330 (NO₂), 1380 cm⁻¹ (CMe₂).

1070, 1330, 1600, 1310, 1158, 1110, 1260, 840, 1225, 1380.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) τ 1,82, 1,98, 3,09 et 3,24 (système AA'BB', 4p, Ar), 3,07 (s, 1p, NH), 4,06 (d, 1p, J_{1,2} 5,0 Hz, H-1), 4,49 (d, 1p, H-2), 5,32 (dt, 1p, J_{5,6} 3,6 Hz, J_{6,7a} = J_{6,7b} 6,2 Hz, H-6), 5,43 (d, 1p, H-5), 5,93 (d, 2p, H-7a, H-7b), 8,39, 8,56 et 8,61 (3s, 1x3p, 1x6p, 1x3p, CMe₂).

rmn (¹³C) : δ 169,8 (C-4), 151,6 (C-1'), 142,1 (C-4'), 125,7 (C-3', C-5'), 112,5 (C-2', C-6'), 110,3 et 108,9 (CMe₂), 96,0 (C-1), 87,6 (C-2), 74,8 (C-5), 70,8 (C-6), 65,1 (C-7), 26,9, 26,6, 26,2 et 25,5 (CMe₂).

sm : 218 (100), 43 (70), 235 (53), 85 (53), 101 (47), 351 (53), 59 (40), 194 (40), 138 (29), 394 (M.⁺-Me) (23), 293 (21), 122 (20), 264 (16), ... 409 (M.⁺) (10), ... 322 (4,6), ... 308 (2).

analyse : Calc. pour C₁₈H₂₃O₈N₃ (409,40) :

C, 52,81 ; H, 5,66 ; N, 10,26 ;

Trouvé : C, 52,72 ; H, 5,60 ; N, 10,21.

3-Désoxy-1,2:6,7-di-O-isopropylidène-3-(N-p-nitrophénylacétamido)-3-aza- α -D-ribo-hepto-1,5-pyranos-4-ulose (24).

A une solution de 178 mg (0,43 mmoles) de 23 dans 8 ml de triéthylamine on ajoute 4 ml d'anhydride acétique. Après 2 h à 20° C on verse le mélange réactionnel sur de la glace (10 g), on extrait au chloroforme (3x10 ml), on lave la solution chloroformique à l'eau (10 ml), on la sèche sur MgSO₄ et on évapore le solvant. Le résidu fournit après ccp (solvant D) 160 mg (82%)

de 24. L'échantillon analytique est obtenu en purifiant par chromatographie en phase liquide à haute pression.

Solide amorphe

$\alpha_D^{23,5}$: 63,88° (C = 0,94 CHCl₃)

ccm : R_F 0,58 (solvant D)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 205,2 (10500), 289 (9200)

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 1710 (amide I), 1609 et 1592 (Ar), 1522 et 1346 (NO₂),
1371 cm⁻¹ (CMe₂).

1055, 1346, 1710, 1218, 1264, 1180, 1310, 1371, 1522, 1170.
rmn : (CDCl₃, 90 MHz) : à 35° C on observe deux séries de signaux dont le rapport des intégrales: isomère a/isomère b est d'environ 5/3

isomère a : τ 1,75, 1,85, 2,26 et 2,36 (système AA'BB', 4p, Ar),
4,13 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,9 Hz, H-1), 4,44 (d, 1p, H-2), 5,18-5,37
(m, 1p, $J_{5,6}$ 3,9 Hz, H-6), 5,48 (d, 1p, H-5), 5,83-5,99 (m, 2p,
H-7a, H-7b), 7,91 (s, 3p, COCH₃), 8,71 (s, 12p, CMe₂).

isomère b : τ 1,77, 1,87, 2,46 et 2,56 (système AA'BB', 4p,
Ar), 4,21 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,9 Hz, H-1), 4,64 (d, 1p, H-2), 5,18-
5,37 (m, 1p, $J_{5,6}$ 3,8 Hz, H-6), 5,41 (d, 1p, H-5), 5,83-5,99
(m, 2p, H-7a, H-7b), 7,69 (s, 3p, COCH₃), 8,33 et 8,71 (2s, 1x 3p,
1x9p CMe₂).

Lorsqu'on augmente la température on observe la coalescence progressive des signaux correspondant aux deux isomères: (C₂Cl₄, 90 MHz, 115°)
 τ 1,71, 1,81, 1,67 et 1,77 (système AA'BB', 4p, Ar), 4,11 (d, 1p,
 $J_{1,2}$ 4,9 Hz, H-1), 4,47 (d, 1p, H-2), 5,18-5,44 (m, 2p, $J_{6,7a} =$
 $J_{6,7b}$ 7,2 Hz, H-5, H-6), 5,95 (d, 2p, H-7a, H-7b), 7,73 et 7,93
(2s, 3p, COCH₃), 8,34 et 8,62 (2s, 12p, CMe₂).

La coalescence complète des signaux doit se situer vers environ 120°.

sm : 69 (100), 57 (97), 393 (85), 436 (M⁺-Me) (85), 71 (67), 43 (62),
83 (62), 97 (60), 81 (57), 95 (55), ... 218 (25), 351 (25), ...
235 (22), ... 293 (20), ... 277 (15), ... 335 (12).

analyse : Calc. pour $C_{20}H_{25}O_9N_3$ (451,44) :
 C, 53,21 ; H, 5,58 ; N, 9,31 ;
 Trouvé : C, 53,21 ; H, 5,66 ; N, 9,24.

3-Désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-p-nitrophénylamino-3-aza- α -L-glycero-
pento-pyranos-4-ulose (25).

140 mg (0,45 mmole) du 1,2-O-isopropylidène-3-C-p-nitrophénylazo- β -D-tréofuranose [147] sont traités comme pour la préparation de 23 (durée de la réaction 20 h). On obtient après ccp (solvant D) 45 mg (32%) de 25. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans l'éther isopropylique.

Pf : 132 -134°
 $[\alpha]_D^{26}$: - 94,4° (C = 0,8 $CHCl_3$)
 ccm : R_F 0,52 (solvant D)
 uv : λ_{max}^{EtOH} 204 (7800), 219 (6640), 336 (13800).
 ir : ν_{max}^{KBr} 3305 (NH), 1710 (amide I), 1600 (Ar), 1502 et 1335 (NO_2), 1379 cm^{-1} (CMe_2).
 1335, 1600, 1052, 1115, 1502, 1710, 1276, 1170, 1220, 1379.
 rmn : ($CDCl_3$, 90 MHz) τ 1,87, 1,97, 3,12 et 3,22 (système AA'BB', 4p, Ar), 2,99 (s, 1p, NH), 4,14 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,9 Hz, H-1), 4,50 (d, 1p, H-2), 5,58 et 5,74 (système AB, 2p, $J_{5a,5b}$ 16,2 Hz, H-5a, H-5b), 8,38 et 8,57 (2s, 2x3p, CMe_2).
 sm : 251 (100), 222 (40), 43 (27), 122 (25), 176 (25), 150 (21), 165 (21), 309 (M^+) (15), 137 (14), 59 (12), 194 (12), ... 101 (9), ... 294 ($M^+ - Me$) (8), ... 205 (7), 235 (7).

analyse : Calc. pour $C_{13}H_{15}O_6N_3$ (309,28) :
 C, 50,53 ; H, 4,89 ; N, 13,60.
 Trouvé : C, 50,47 ; H, 5,06 ; N, 13,50.

2-(1,2-O-Isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-tétrafurane-4-yl)-5-phényl-

1,3,4-oxadiazole (26).

Dans une solution de 1 g (3,12 mmoles) de 4 dans 200 ml d'éther anhydre on ajoute successivement 200 mg d'oxyde de magnésium (MgO), 1,2 g d'oxyde jaune de mercure (HgO) et 1 g d'iode (I₂). Après 3 h le mélange réactionnel est filtré et le filtrat lavé successivement par une solution d'iodure de potassium 10% (75 ml), une solution de thiosulfate de sodium 10% (75 ml) et à l'eau (50 ml), séché sur MgSO₄ et évaporé. Le résidu fournit après ccp (solvant B) 391 mg (39%) de 26 et 56 mg (4%) de 27.

26

sirop

$\alpha_D^{21,5}$: - 2,9° (C = 0,85 CHCl₃)

ccm : R_F 0,47 (solvant B)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 209,5 (15900), 251 (17400)

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 1610, 1570 et 1480 (Ph), 1550 (C = N), 1382 et 1372 cm⁻¹

(CMe₂).

1080, 1020, 1120, 1218, 1162, 690, 1372, 1382, 710, 1450.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) τ 1,88-1,98 et 2,46-2,53 (2m, 5p, Ph), 3,84 (d, 1p, J_{1',2'} 3,6 Hz, H-1'), 4,39 (d, 1p, J_{3',4'} 3,6 Hz, H-4'), 5,26 (d, 1p, H-2'), 3,86 (d, 1p, H-3'), 6,70 (s, 3p, OMe), 8,44 et 8,61 (2s, 2x3p, CMe₂).

rmn (¹³C): δ 165,3 et 162,1 (C-2 et C-5), 131,6, 128,8, 126,9 et 123,7 (Ph), 112,6 (CMe₂), 105,5 (C-1'), 85,8 et 82,1 (C-2' et C-4') 74,7 (C-3'), 58,4 (OMe), 27,1 et 26,4 (CMe₂).

sm : 289 (100), 85 (67), 175 (62), 318 (M^+) (26), 59 (25),
87 (22), 43 (19), 303 (M^+-Me) (19), 71 (18), 203 (15),
229 (15), 105 (14), ... 260 (5), ... 243 (2).

analyse : Calc. pour $C_{16}H_{18}O_5N_2$ (318,33) :

C, 60,37 ; H, 5,70 ; N, 8,80 ;

Trouvé : C, 60,29 ; H, 5,66 ; N, 8,75.

4-Benzoyl-5(R et S)-(1,2-0-isopropylidène-3-0-méthyl- α -D-xylo-tetrofuranos-
4-yl)-2-phényl- Δ^2 -1,3,4-oxadiazoline (27).

Obtenu comme décrit ci-dessus

sirop

ccm : R_F 0,6 (solvant B)

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 1630 (amide I), 1600, 1577 et 1492 (faible) (Ar),
1383 et 1375 cm^{-1} (CMe_2).
1080, 1630, 1452, 1027, 1430, 690, 757, 702, 668, 1300.

rmn : ($CDCl_3$, 90 MHz) mélange des deux épimères en C-5

Isomère de configuration S : τ 1,83-2,00, 2,08-2,27 et 2,42-2,72

(3m, 10p, Ar), 3,12 (d, 1p, $J_{4',5}$ 5,4 Hz, H-5), 3,95 (d, 1p,
 $J_{1',2'}$ 3,8 Hz, H-1'), 5,32 (dd, 1p, $J_{3',4'}$ 3,3 Hz, H-4'), 5,46
(d, 1p, H-2'), 6,1 (d, 1p, H-3'), 6,70 (s, 3p, OMe), 8,51 et 8,67
(2s, 2x3p, CMe_2).

Isomère de configuration R : τ 1,83-2,00, 2,08-2,27 et 2,42-2,72

(3m, 10p, Ar), 3,34 (d, 1p, $J_{4',5}$ 1,8 Hz, H-5), 4,18 (d, 1p, $J_{1',2'}$
4,4 Hz, H-1'), 5,02 (dd, 1p, $J_{3',4'}$ 6 Hz, H-4'), 5,32 (dd, 1p,
 $J_{2',3'}$ 1,6 Hz, H-2'), 5,86 (dd, 1p, H-3'), 6,42 (s, 3p, OMe),
8,54 et 8,67 (2s, 2x3p, CMe_2).

sm : 105 (100), 251 (22), 173 (13), 77 (12), 85 (11), 87 (11), 147 (11),
59 (9), 73 (8), 43 (6), ... 289 (3), 424 (M^+) (3), ... 259 (2), ...
391 (0,8), ... 377 (0,7), ... 409 (M^+-Me) (0,6).

analyse : Calc. pour $C_{23}H_{24}N_2O_6$ (424,46)

C, 65,08 ; H, 5,70 ; N, 6,60 ;

Trouvé : C, 64,98 ; H, 5,95 ; N, 6,39.

2-(1,2-0-Isopropylidène-3-0-méthyl- α -L-lyxo-tetrofuranos-4-yl)-5-phényl-1,3,4-oxadiazole (28).

423 mg (1,3 mmoles) de 5 sont traités comme pour la préparation de 26 (durée de la réaction 6 h). Le résidu purifié par ccp (solvant hexane-AcOEt 1:5) fournit 153 mg (37%) de 28. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole.

Pf : 97,0 - 99,4°

$[\alpha]_D^{25}$: - 22° (C = 0,55 $CHCl_3$)

ccm : R_F 0,2 (solvant B)

uv : λ_{max}^{EtOH} 206,5 (7400), 250 (14200).

ir : ν_{max}^{KBr} 1610 et 1485 (Ph), 1550 (C = N), 1387 cm^{-1} (CMe_2).
1060, 1020, 1220, 1143, 1110, 1387, 2940, 1170, 1090, 999.

rmn : ($CDCl_3$, 90 MHz) τ 1,87-2,02 et 2,43-2,59 (2m, 5p, Ph), 4,06 (d, 1p, $J_{1',2'}$ 3,6 Hz, H-1'), 4,44 (d, 1p, $J_{3',4'}$ 7,7 Hz, H-4'), 5,19 (dd, 1p, $J_{2',3'}$ 5,0 Hz, H-2'), 5,68 (dd, 1p, H-3'), 6,46 (s, 3p, OMe), 8,31 et 8,69 (2s, 2x3p, CMe_2).

sm : 164 (100), 195 (28), 136 (22), 103 (11), 76 (8,5), 104 (7,5), 182 (7), 75 (6), 120 (6), 77 (5,7), ... 303 ($M^+ - Me$) (0,9), ... 290 (0,7), ... 204 (0,5), 230 (0,5), 318 (M^+) (0,5).

analyse : Calc. pour $C_{16}H_{18}O_5N_2$ (318,33) :

C, 60,37 ; H, 5,70 ; N, 8,80 ;

Trouvé : C, 60,39 ; H, 5,72 ; N, 8,83.

2-(3-0-Benzyl -1,2-0-isopropylidène- α -D-xylo-tetrofuranos-4-yl)-5-phényl-
1,3,4-oxadiazole (29).

500 mg (1,27 mmoles) de 6 sont traités comme pour la préparation de 26.
Le résidu fournit après ccp (solvant B) 230 mg (46%) de 29.

sirop

$[\alpha]_D^{23}$: + 20,4° (C = 1,34 CHCl₃)

ccm : R_F 0,75 (solvant B)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 210 (10000), 252,5 (19460).

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 1610, 1575 et 1480 (Ph), 1550 (C = N), 1375 et 1385 (CMe₂).
1075, 1025, 1115, 1035, 1160, 1215, 693, 1375, 1385, 1450.

rmn : (CDCl₃, 60 MHz) τ 1,66-2,00 et 2,25-2,95 (2m, 10p, Ph), 3,74
(d, 1p, J_{1',2'} 3,5 Hz, H-1'), 4,31 (d, 1p, J_{3',4'} 3,5 Hz, H-4'),
5,20 (d, 1p, H-2'), 5,49 (système AB, 2p, J_{A,B} 12,0 Hz, CH₂), 5,60
(d, 1p, H-3'), 8,42 et 8,61 (2s, 2x3p, CMe₂).

sm : 100 (100), 91 (84), 105 (11), 85 (10), 77 (8), 394 (M.⁺) (7),
288 (6), 129 (6), 379 (M.⁺-Me) (5), 188 (4), 365 (4).

analyse : Calc. pour C₂₂ H₂₂ N₂ O₅ (394,43) :

C, 66,99 ; H, 5,62 ; N, 7,10 ;

Trouvé : C, 66,83 ; H, 5,55 ; N, 7,17.

2-(3-Acétamido-3-désoxy-1,2-0-isopropylidène- α -D-ribo-tetrofuranos-4-yl)-
5-phényl-1,3,4-oxadiazole (30).

300 mg (0,86 mmole) de 7 sont traités comme pour la préparation de 26 (durée
de la réaction 12 h). Le résidu fournit après ccp (solvant H) 35 mg (18%)
de 30. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans l'éther.

Pf : 146,3-149,5⁰

$\chi_D^{22,5}$: + 159,87⁰ (C = 0,65 EtOH).

ccm : R_F 0,45 (solvant H)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 216 (17300), 251 (25500).

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3500-3300 (NH), 1680 (amide I), 1610 et 1482 (Ph),
1540 (amide II), 1378 cm⁻¹ (CMe₂).
3300, 1020, 1680, 1540, 1378, 1102, 1253, 1275, 1213, 1070.

rmn : (C₅ D₅ N, 90 MHz) τ 0,85 (d él., 1p, J_{3,NH} 8,4 Hz, N-H),
1,87-2,07 et 2,51-2,71 (2m, 5p, Ph), 3,73 (d, 1p, J_{1',2'}
3,5 Hz, H-1'), 4,44 (d, 1p, J_{3',4'} 9,8 Hz, H-4'), 4,61
(m, 1p, J_{2',3'} 3,8 Hz, H-3'), 4,94 (t él., 1p, H-2'),
8,02 (s, 3p, COCH₃), 8,58 et 8,68 (2s, 2x3p, CMe₂).

sm : 345 (M.⁺) (100), 175 (80), 176 (80), 316 (58), 330 (M.⁺-Me)
(41), 245 (19), 187 (17), 270 (16), 203 (14), 287 (14),
288 (13).

analyse : Calc. pour C₁₇ H₁₉ O₅ N₃ (345,36) :

C, 59,12 ; H, 5,55 ; N, 12,17 ;

Trouvé : C, 59,29 ; H, 5,62 ; N, 12,22.

2-(3-Acétamido-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylo-tetrofuranos-4-yl)-
5-phényl-1,3,4-oxadiazole (31).

344 mg (0,99 mmole) de 8 sont traités comme pour la préparation de 26
(durée de la réaction 12 h). Le résidu fournit après ccp (solvant H),
50 mg (15%) de 31.

sirop

ccm : R_F 0,50 (solvant H).

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3270 (NH), 1635 (amide I), 1540 (amide II), 1377 cm⁻¹
(CMe₂).
1020, 1075, 1215, 1635, 1377, 1165, 1540, 1250, 690, 712.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) τ 1,87-2,03 et 2,42-2,60 (2m, 5p, Ph), 3,34 (d $\bar{\text{e}}\text{l}$., 1p, $J_{3',\text{NH}}$ 7 Hz, N-H), 3,96 (d, 1p, $J_{1',2'}$ 3,4 Hz, H-1'), 4,41 (d, 1p, $J_{3',4'}$ 3,9 Hz, H-4'), 5,21 (m, 2p, H-2', H-3'), 8,07 (s, 3p, COCH_3), 8,39 et 8,62 (2s, 2x3p, CMe_2).

sm : 176 (100), 175 (80), 316 (84), 75 (67), 345 (M^+) (37), 187 (31), 330 ($\text{M}^+ - \text{Me}$) (24), 128 (23), 317 (22), 113 (22), 170 (21), ... 288 (8).

analyse : Calc. pour $\text{C}_{17} \text{H}_{19} \text{O}_5 \text{N}_3$ (345,36) :

C, 59,12 ; H, 5,55 ; N, 12,17 ;

Nous n'avons jamais obtenu d'analyse élémentaire correcte pour ce composé.

2-(3-Désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-trifluoroacétamido- α -D-ribo-tétra-
furanos-4-yl)-5-phényl-1,3,4-oxadiazole (32).

660 mg (1,65 mmoles) de 9 sont traités comme pour la préparation de 26 (durée de la réaction 12 h). Le résidu fournit après ccp (solvant B) 110 mg (17%) de 32. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole.

Pf : 143-146 $^{\circ}$

$[\alpha]_D^{23}$: + 82,1 $^{\circ}$ (C = 5,7 CHCl_3)

ccm : R_F 0,68 (solvant B).

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 205,5 (7200), 248 (6200).

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3230 (NH), 1730 (amide I), 1610 et 1490 (Ph), 1560 (amide II), 1380 cm^{-1} (CMe_2).

1730, 1220, 1190, 1170, 1030, 1560, 1110, 1100, 1130, 1380.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) τ 1,88-2,03 et 2,40-2,62 (2m, 5p, Ph), 3,10 (d él., 1p, $J_{3',\text{NH}} \sim 5$ Hz, N-H), 3,91 (d, 1p, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'), 4,82, 5,15 et 5,67 (système ABX dont les déplacements chimiques ont été calculés, par H.P. 9830 au moyen d'un programme mis au point dans notre laboratoire, 3p, $J_{2',3'}$ 4,8 Hz, $J_{3',4'}$ 8,8 Hz, respectivement H-4', H-2' et H-3'), 8,33 et 8,58 (2s, 2x3p, CMe_2).

sm : 399 (M^+) (100), 75 (94), 175 (64), 105 (50), 384 ($\text{M}^+ - \text{Me}$) (42), 176 (34), 91 (33), 57 (24), 284 (24), 214 (20).

analyse : Calc. pour $\text{C}_{17} \text{H}_{16} \text{F}_3 \text{N}_3 \text{O}_5$ (399,33) :

C, 51,14 ; H, 4,04 ; N, 10,53 ;

Trouvé : C, 51,02 ; H, 4,19 ; N, 10,33.

2-(1,2:3,4-Di-O-isopropylidène- α -D-galacto-pentopyranos-5-yl)-5-phényl-1,3,4-oxadiazole (33).

400 mg (1,07 mmoles) de 10 sont traités comme pour la préparation de 26. Le résidu fournit après ccp (solvant B) 187 mg (47%) de 33.

sirop

$[\alpha]_D^{24,5}$: - 93,6° (C = 0,52 CHCl_3)

ccm : R_F 0,58 (solvant B)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 213 (18800), 249 (21400).

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1610, 1570 et 1480 (Ph) 1550 (C = N), 1382 cm^{-1} (CMe_2), 1070, 1211, 1018, 1005, 1255, 1165, 1382, 690, 752, 893.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) τ 1,88-1,99 et 2,47-2,55 (2m, 5p, Ph), 4,26 (d, 1p, $J_{1',2'}$ 5 Hz, H-1'), 4,70 (d, 1p, $J_{4',5'}$ 2,2 Hz, H-5'), 5,20 (dd, 1p, $J_{2',3'}$ 2,6 Hz, $J_{3',4'}$ 7,4 Hz, H-3'), 5,40 (dd, 1p, H-4'), 5,52 (dd, 1p, H-2'), 8,37, 8,46, 8,50 et 8,55 (4s, 4x3p, CMe_2).

sm : 57 (100), 176 (100), 43 (81), 56 (63), 77 (56), 141 (53),
41 (50), 100 (47), 105 (41), ... 243 (28), 345 (28), ...
359 ($M^+ - Me$) (22), ... 374 (M^+) (9).

analyse : Calc. pour $C_{19}H_{22}O_6N_2$ (374,40) :
C, 60,95 ; H, 5,92 ; N, 7,48 ;
Trouvé : C, 60,96 ; H, 6,13 ; N, 7,44.

Spiro (5-phénylimino- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline)2:3'-(3'-désoxy-1',2':5',6'-
di-O-isopropylidène- α -D-gluc_o (ou allo) furanose) (34).

283 mg (0,72 mmole) de 11 sont traités comme pour la préparation de 26
(durée de la réaction 12 h). Le résidu fournit après ccp (solvant B)
123 mg (43%) de 34. L'échantillon analytique est obtenu par cll préparative
(solvant hexane-AcOEt 2:1).

sirop

$[\alpha]_D^{24}$: - 50° (C = 0,57 $CHCl_3$)

cm : R_F 0,8 (solvant B).

uv : λ_{max}^{EtOH} 213 (17400), 327,5 (6300).

ir : ν_{max}^{film} 1698 (C = N), 1590 et 1489 (Ph), 1384 et 1374 cm^{-1} (CMe_2).
1050, 1080, 1228, 1160, 1698, 1374, 1384, 735, 1000, 1253.

rmn : ($CDCl_3$, 90 MHz) τ 2,54-2,72 (m, 5p, Ph), 3,95 (d, 1p, $J_{1',2'}$, 3,6 Hz,
H-1'), 5,11 (m, 1p, $J_{4',5'}$, 8,7 Hz, $J_{5',6'}$, $\sim$ 3,4 Hz, H-5'), 5,54
(d, 1p, H-2'), 5,87-6,06 (m, 3p, H-4', H-6'a, H-6'b), 8,23, 8,63,
8,72 et 8,84 (4s, 4x3p, CMe_2).

sm : 101 (100), 83 (32), 43 (31), 374 ($M^+ - Me$) (30), 389 (M^+) (27),
119 (25), 93 (22), 59 (21), 85 (20), 57 (14), ... 165 (10), ...
245 (8), ... (243) (7), ... 169 (6), 291 (6).

analyse : Calc. pour $C_{19}H_{23}O_6N_3$ (389,41) :
C, 58,60 ; H, 5,95 ; N, 10,79 ;
Trouvé : C, 58,58 ; H, 5,96 ; N, 10,76.

Spiro(5-phénylimino- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline)2:3'-(3'-désoxy-1',2':5',6'-di-
O-isopropylidène- α -D-galacto(ou gulo)furanose) (35).

237 mg (0,6 mmole) de (12 et/ou 13) sont traités comme pour la préparation de 26 (durée de la réaction 2h 30). On obtient 85 mg (36%) de 35 dont l'échantillon analytique n'a pas pu être obtenu à cause de son instabilité dans les solvants et sur le gel de silice.

sirop

ccm : R_F 0,55 (solvant E).

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 1700 (C = N), 1598 et 1490 (Ph), 1388 et 1380 cm^{-1} (CMe_2).
1025, 1060, 2995, 1220, 1162, 2950, 1700, 1388, 1380, 1255.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) τ 2,50-2,70 (m, 5p, Ph), 3,89 (d, 1p, $J_{1',2'}$ 3,8 Hz, H-1'), 5,13 (m, 1p, $J_{4',5'}$ 9 Hz, $J_{5',6'a}$ 6,7 Hz, $J_{5',6'b}$ 6,3 Hz, H-5'), 5,41 (d, 1p, H-2'), 5,91 (d, 1p, H-4'), 6,02 (dd, 1p, $J_{6'a,6'b}$ 9,1 Hz, H-6'a), 6,74 (dd, 1p, H-6'b), 8,19, 8,58, 8,61 et 8,64 (4s, 4x3p, CMe_2).

sm : 41 (100), 243 (85), 374 ($\text{M}^+ - \text{Me}$) (73), 389 (M^+) (73), 205 (71), 59 (66), 119 (56), 169 (56), 251 (56), 149 (46), 165 (46), ... 271 (37), ... 303 (29), ... 291 (27), ... 302 (24), ... 331 (20), ... 363 (15).

analyse : Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_3$ (389,41) :
C, 58,60 ; H, 5,95 ; N, 10,79 ;

Spiro(5-phénylimino- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline)2:4'(méthyl-4',6'-didésoxy-2',3'-
O-isopropylidène- α -L-manno et talo-pyranoside)(36).

107 mg (0,31 mmole) de 14 sont traités comme pour la préparation de 26 (durée de la réaction 24 h). Le résidu fournit après ccp (solvant E) 70 mg (65%) de 36 (isomères a et b) qui cristallise. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole.

Pf : 112-120°

ccm : R_F 0,65 (solvant E).

ir : $\nu_{\text{film max}}$ 1692 (C=N), 1590 et 1488 (Ph), 1383 et 1371 cm^{-1} (CMe₂).
1098, 1060, 1140, 1220, 1692, 1020, 1385, 1253, 982, 1371.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) mélange des deux épimères en C-4'.

isomère a : τ 2,38-2,90 (m, 5p, Ph), 4,71 (s, 1p, H-1'),
5,51 (système AB, 2p, $J_{2',3'}$ 5,9 Hz, H-2', H-3'), 5,74 (q, 1p,
 $J_{5',\text{Me}}$ 6,3 Hz, H-5'), 6,52 (s, 3p, OMe), 8,56 et 8,69 (2s, 2x3p,
CMe₂), 9,14 (d, 3p, Me).

isomère b : τ 2,38-2,90 (m, 5p, Ph), 4,93 (s, 1p, H-1'), 5,12
(d, 1p, $J_{2',3'}$ 6,1 Hz, H-3'), 5,31 (q, 1p, $J_{5',\text{Me}}$ 6,4 Hz, H-5'),
5,74 (d, 1p, H-2'), 6,52 (s, 3p, OMe), 8,77 et 8,95 (2s, 2x3p,
CMe₂), 9,04 (d, 3p, Me).

sm : 127 (100), 85 (80), 59 (70), 347 (M.⁺) (68), 43 (66), 98 (57),
119 (50), 187 (41), 57 (36), 100 (36), ... 332 (M.⁺-Me) (34), ...
228 (25).

analyse : Calc. pour C₁₇ H₂₁ O₅ N₃ (347,37) :

C, 58,78 ; H, 6,09 ; N, 12,10 ;

Trouvé : C, 58,82 ; H, 6,19 ; N, 12,18.

2R et 2S-2-(1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-tétrafurane-4-yl)-
2-méthyl-5-phénylimino- Δ^3 -1,3,4-oxadiazoline (37).

280 mg (0,80 mmole) de 15 sont traités comme pour la préparation de 26 (durée de la réaction 7 h). Le résidu fournit après ccp (solvant E) 260 mg (94%) de 37. La séparation des deux isomères s'effectue par cll préparative. Les deux isomères sont ensuite recristallisés dans l'éther. Isomère a (celui dont le temps de rétention dans la colonne est le plus petit) :

Pf : 119,4-120,0°

$[\alpha]_D^{23,5}$: 449,87° (C = 1,17 CHCl₃)

ccm : R_F 0,55 (solvant E).

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 220,5 (8020), 323,5 (5880).

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 1699 (C = N), 1596, 1519 et 1492 (Ph), 1385 cm⁻¹ (CMe₂).
1103, 1040, 1083, 1699, 1220, 782, 700, 852, 960, 1385.

rmn : (90 MHz, CDCl₃) τ 2,48-2,90 (m, 5p, Ph), 4,05 (d, 1p, J_{1',2'} 3,8 Hz, H-1'), 5,43 (d, 1p, J_{3',4'} 3,8 Hz, H-3'), 5,48 (d, 1p, H-2'), 6,28 (d, 1p, H-4'), 6,74 (s, 3p, OMe), 8,23 8,61 et 8,78 (3s, 3x3p, Me, CMe₂).

isomère b :

Pf : 88-95° (impureté due à l'isomère a qui recristallise mieux dans l'éther).

$[\alpha]_D^{23}$: - 528,95° (C = 0,71 CHCl₃).

ccm : 0,55 (solvant E).

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 220 (8030), 321,5 (6950).

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 1703 (C = N), 1598, 1520 et 1495 (Ph), 1388 et 1380 cm⁻¹ (CMe₂).
1033, 1087, 1703, 1108, 1230, 1170, 858, 1133, 965, 770.

rmn : (90 MHz CDCl_3) τ 2,40-2,88 (m, 5p, Ph), 4,12 (d, 1p, $J_{1',2'}$, 3,8 Hz, H-1'), 5,45 (d, 1p, $J_{3',4'}$, 3,8 Hz, H-3'), 5,50 (d, 1p, H-2'), 6,08 (d, 1p, H-4'), 6,58 (s, 3p, OMe), 8,27, 8,53 et 8,68 (3s, 3x3p, Me, CMe_2).

sm : (mélange des deux isomères): 85 (100), 87 (86), 43 (66), 173 (37), 59 (36), 100 (31), 119 (31), 113 (24), 228 (23), 319 (23), ... 332 ($\text{M}^+ - \text{Me}$) (9), ... 348 (2).

analyse : (mélange des deux isomères) :
 Calc. pour $\text{C}_{17} \text{H}_{21} \text{O}_5 \text{N}_3$ (347,37) :
 C, 58,78 ; H, 6,09 ; N, 12,10 ;
 Trouvé : C, 58,77 ; H, 6,14 ; N, 12,12.

5-O-Acétyle-5-C-benzoylazo-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-glucose (ou β -L-ido)-pentofuranose (38).

A une solution de 1,60 g (3,6 mmoles) de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ dans 80 ml de CH_2Cl_2 , on ajoute goutte à goutte, à 0°C et sous azote, une solution de 640 mg (2 mmoles) de 4 dans 80 ml de CH_2Cl_2 . Après 2 h à la température ambiante, on arrête la réaction en ajoutant à 0°C 80 ml d'eau, on filtre, on élimine la phase aqueuse, on lave avec une solution d'hydrate d'hydrazine à 1% (20 ml), puis avec une solution de NaHCO_3 à 10% (3x20 ml), on sèche sur MgSO_4 et on évapore le solvant. On obtient 635 mg ($\sim 85\%$) d'un sirop jaunâtre constitué principalement de 38 et contenant 20% de 26. Le composé 38 n'a pas pu être purifié à cause de sa décomposition totale sur le gel de silice, mais sa structure a pu être établie par les spectroscopies ir et de RMN.

sirop

ccm : R_F 0,47 (solvant B).

ir (de 38 contenant 20% de 26) : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1755 (COCH_3), 1720 (COPh), 1600 (Ar), 1372 cm^{-1} (CMe_2).
 1218, 1082, 1720, 1025, 1755, 1122, 1372, 1166, 2990, 2940.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) τ 2,07-2,21 et 2,35-2,68 (2m, 5p, Ar), 3,45 (d, 1p, $J_{4,5}$ 8,8 Hz, H-5), 3,98 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1), 5,39 (d, 1p, H-2), 5,49 (dd, 1p, $J_{3,4}$ 3,4 Hz, H-4), 6,08 (d, 1p, H-3), 6,58 (s, 3p, OMe), 7,82 (s, 3p, COCH_3), 8,53 et 8,67 (2s, 2x3p, CMe_2).

5-O-Acétyle-5-C-benzoylazo-3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-gluc-
(ou β -L-ido)-pentofuranose (39).

198 mg (0,5 mmole) de 6 sont traités comme pour la préparation de 38. On obtient 200 mg (90%) d'un sirop jaunâtre constitué principalement de 39 et contenant 20% de 28. Le composé 39 n'a pas pu être purifié à cause de sa décomposition totale sur le gel de silice, mais sa structure a pu être établie par les spectroscopies ir et de RMN.

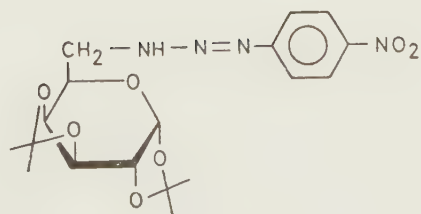
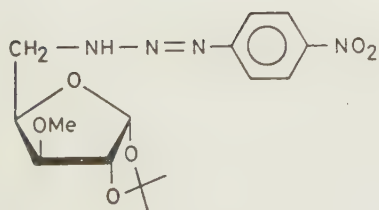
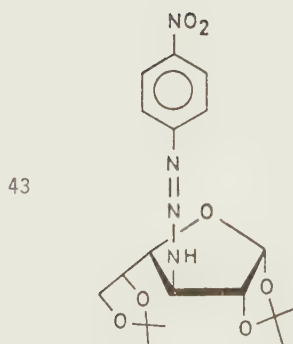
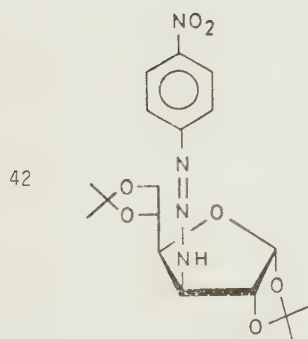
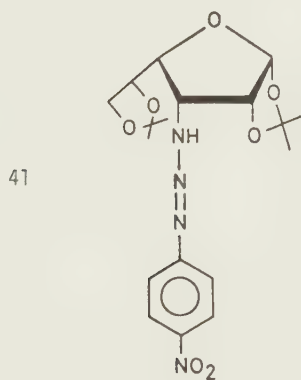
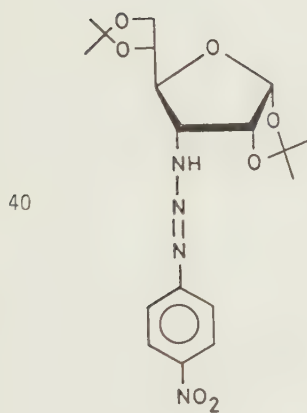
ccm : R_F 0,8 (solvant C)

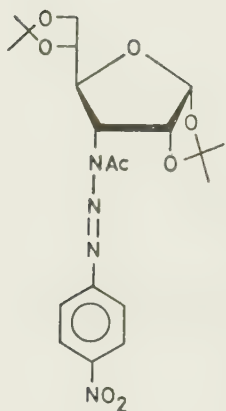
ir (de 39 contenant 20% de 28) : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1755 (CH_3CO), 1720 (PhCO), 1600 (Ar), 1370 cm^{-1} (CMe_2).

1755, 1720, 1070, 1215, 1030, 1370, 2930, 1160, 1475, 1600.

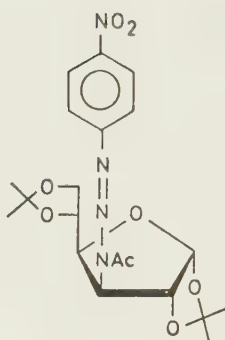
rmn : (CDCl_3 , 60 MHz) τ 1,90-2,7 (m, 10p, Ar), 3,23 (d, 1p, $J_{4,5}$ 9 Hz, H-5), 3,82 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1), 5,07 et 5,47 (système AB, 2p, $J_{A,B}$ 12 Hz, $-\text{CH}_2-$), 5,22 (d, 1p, H-2), 5,41 (dd, 1p, $J_{3,4}$ 3,5 Hz, H-4), 5,75 (d, 1p, H-3), 8,0 (s, 3p, COCH_3), 8,50 et 8,63 (2s, 2x3p, CMe_2).

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE IV

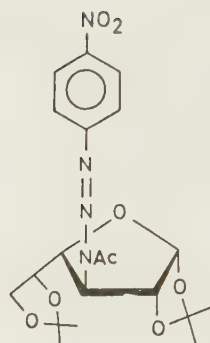




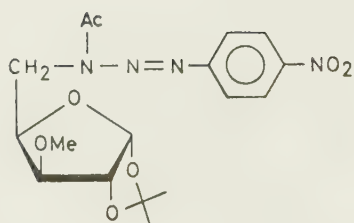
46



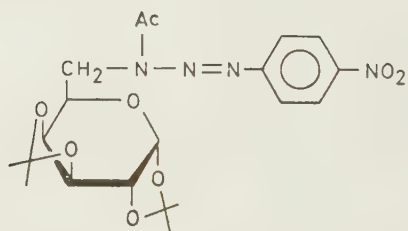
47



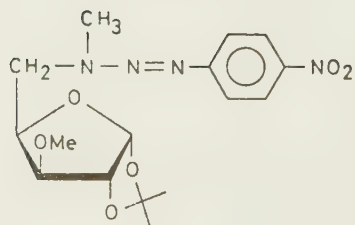
48



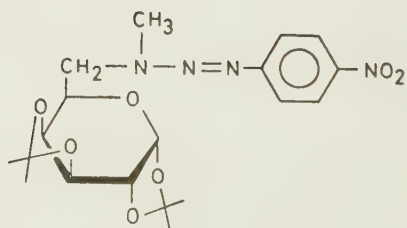
49



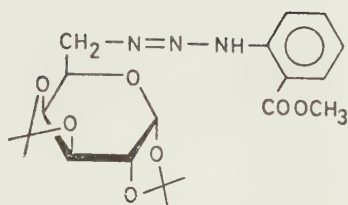
50



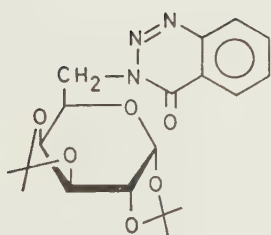
51



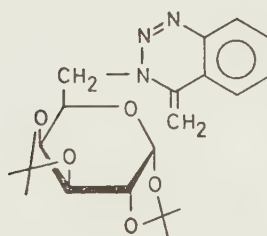
52



53



54



55

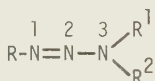
CHAPITRE IV

TRIAZENES

IV. 1. INTRODUCTION

IV. 1.1. Synthèse et propriétés physicochimiques des triazènes

Les triazènes sont connus depuis la fin du siècle dernier [223] et un grand nombre de ces composés ont été synthétisés depuis [144] [196].



triazène

La voie de synthèse la plus généralement utilisée est la réaction d'une amine primaire ($\text{R}^2 = \text{H}$) ou secondaire avec un sel de diazonium dans l'eau [144], [196] ou dans un solvant polaire aprotique [224], [225] :



Dans le cas des amines primaires ($\text{R}^2 = \text{H}$), le triazène obtenu réagit avec le sel de diazonium pour former un pentazadiène, si le groupement aryle comporte un substituant X donneur d'électrons :

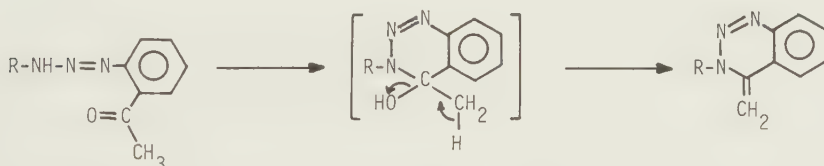


Par contre, lorsque X est attracteur d'électrons la réaction s'arrête au stade du triazène, la nucléophilicité de ce dernier étant réduite par la délocalisation de la paire d'électrons de l'azote N-3 [226].

Si le groupement aryle comporte le substituant -C(=O)OR ou -C(=O)NH_2 en position ortho, le triazène se cyclise pour former une 3,4-dihydro-1,2,3-benzo[d]triazinone [227], [144] :



Si le groupement alkoxy-carbonyl est remplacé par un acétyle le produit obtenu sera une 3,4-dihydro-4-méthylène-1,2,3-benzotriazine [228] :



Pour la préparation des 1,3-dialkyltriazènes on peut mettre en jeu la réaction d'un réactif de grignard avec un azide [196].

Une autre méthode récemment mise au point pour la synthèse des 1,3-diaryltriazènes consiste à faire réagir les arylamines avec du nitrite d'isoamyle dans un solvant apolaire [229] :

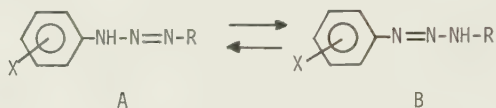


Les triazènes 1,3 disubstitués peuvent exister sous la forme de deux tautomères en équilibre :



Cette tautomérie, qui a depuis longtemps été sujet de discussion [230] a récemment pu être mise en évidence au moyen des spectroscopies i.r. et de RMN. Durant les années 60 une première preuve a été fournie par l'étude des fréquences de vibrations de valence du NH de 1,3-diaryltriazènes [231], [232], [144], et de 3-alkyl-

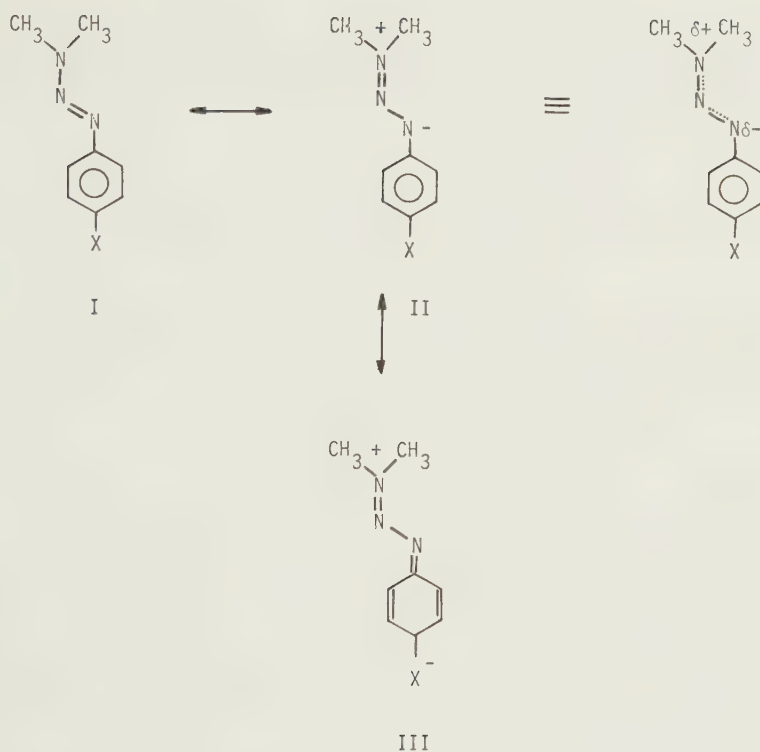
1-aryltriazènes [233] en spectroscopie infrarouge. Pour ces derniers composés



Les auteurs [233] ont constaté que lorsque le substituant X en position para est attracteur d'électrons l'équilibre est déplacé vers la forme A, tandis que les substituants donneurs d'électrons en para favorisent la forme B. En 1973 cette tautomérie est mise en évidence dans le cas de 1-benzyl et 1-méthyl-3-p-tolyl-triazènes ($X=Me$; $R=Me$, CH_2Ph) au moyen d'expériences de RMN à températures variables [234]. En 1976 une étude comparable basée sur la RMN du ^{13}C du 1-méthyl-3-p-tolyltriazène ($X=Me$; $R=Me$) [235] donne les mêmes résultats en confirmant qu'à basse température la forme B est prépondérante. Dans une communication publiée la même année [236], nous avons étudié cette tautomérie dans le cas de triazènes dérivés de sucres ($X=p-NO_2$; $R=glycosyl$) par des expériences de RMN à températures variables qui nous ont permis de calculer les paramètres thermodynamiques de cet équilibre (cf. § IV.3.4.1) et de constater qu'à basse température le tautomère A est prépondérant. En 1977 K. Vaughan a publié une étude sur l'effet des substituants attracteurs d'électrons sur la tautomérie en question [237]. Les spectres de RMN à températures variables du 1-p-cyano-phényl-3-méthyl-triazène ($X=p-CN$; $R=Me$), montrent que dans ce cas aussi la forme A est prépondérante à basse température. L'ensemble de ces résultats confirme donc ceux obtenus par la spectroscopie i.r.

Pour les 1,3-diaryltriazènes, la barrière d'énergie de cette réaction de tautomérie est moins élevée que pour les 3-alkyl-1-aryltriazènes; pour le 1,3-bis-(3,5-dichlorophényl)-triazène la température de coalescence des signaux du groupe-ment aryle en RMN se situe à $-70^{\circ}C$ dans l'acétone d_6 [238] tandis que pour les 3-alkyl-1-aryltriazènes la coalescence s'effectue au dessus de $0^{\circ}C$.

Les triazènes disubstitués en position 3 ne peuvent pas donner lieu à une tautomérie, mais la paire d'électrons de l'azote amino pouvant être délocalisée par le système de liaisons π conjuguées adjacentes, on peut s'attendre à une grande participation de la forme limite de résonance II et donc à une barrière importante à la rotation autour de la liaison N-2—N-3 et à l'existence de deux rotamères



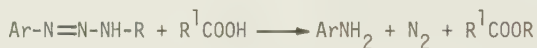
différents. C'est ce qui est effectivement observé dans les spectres de RMN à basse température de composés du type I où la transformation d'un rotamère à l'autre est suffisamment lente pour être observée par RMN [239]. La barrière d'énergie correspondant à cette rotation est d'autant plus élevée que le substituant X est plus attracteur d'électrons.

L'étude combinée de spectres de RMN de ^{13}C et de ^{15}N de composés du type I marqués à l'azote ^{15}N [240], a montré que la contribution de la forme limite de résonance II dans la structure de ces composés est importante. La forme limite III est beaucoup moins contributive.

La propriété chimique la plus importante des 3-alkyl-1-aryltriazènes est leur décomposition en milieu acide [196], [144] :

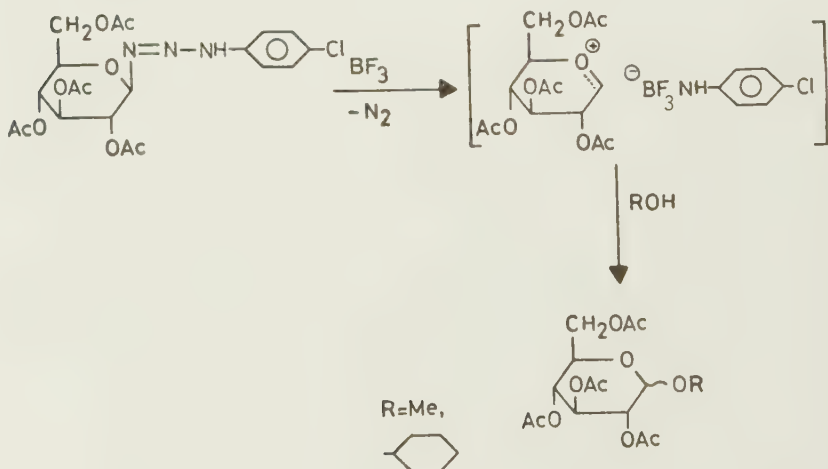


La formation du carbocation R^+ rend ces triazènes des agents alkylants puissants, utilisés entre autres pour l'alkylation des acides carboxyliques.



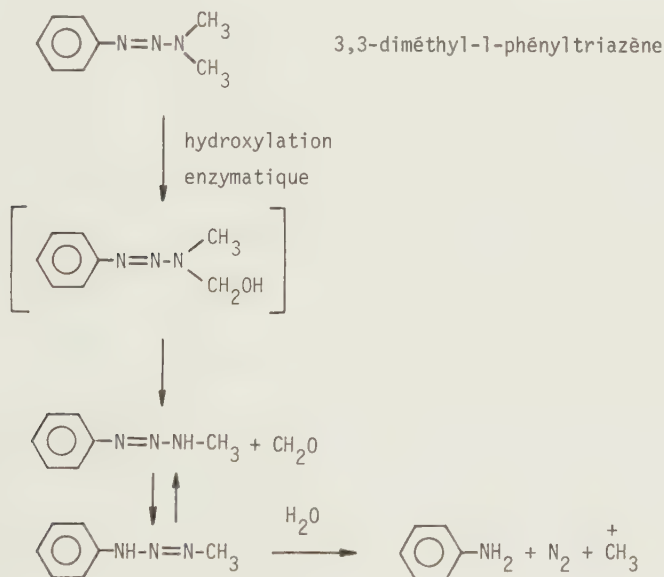
La cinétique et le mécanisme de la protolyse [241] et de la décomposition par les acides carboxyliques [225] des triazènes ont été étudiés.

Récemment, le β -D-galactopyranosylméthyl-p-nitrophényltriazène a été utilisé pour l'inhibition irréversible de la β -galactosidase de E.coli par alkylation de son site actif au moyen du carbocation généré à partir du triazène [242]. La décomposition du p-chlorophényltriazène suivant en présence de BF_3 a aussi été récemment étudiée [243] :



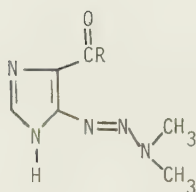
IV.1.2. Propriétés biologiques des triazènes

Le 3,3-diméthyl-1-phényltriazène et certains autres 1-aryl-3,3-dialkyltriazènes sont cancérigènes [244]. L'étude du mécanisme d'action de ces composés *in vitro* a permis à Preussmann et coll. [244] de proposer pour ces molécules les transformations suivantes *in vivo* : la déméthylation oxydative du triazène de départ conduit au 1-phényl-2-méthyltriazène qui est un agent méthylant les biopolymères (probablement les acides nucléiques).

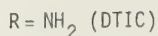


Mais le mécanisme exact d'organotropisme de ces composés est encore inconnu. Notons que le remplacement des groupements méthyles par d'autres groupements alkyles n'altère pas la cancérigénicité de ces composés.

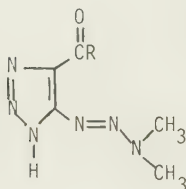
D'autres 1-aryl-3,3-dialkyltriazènes sont des agents anticancéreux, ayant des propriétés antileucémiques et antitumorales. Le premier découvert de ces composés, aujourd'hui cliniquement utilisé [245], est le 5-(3,3-diméthyl-1-triazéno)-imidazole-4-carboxamide (DTIC) synthétisé par Shealy et coll. [246].



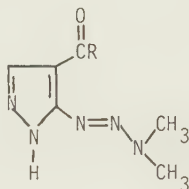
IV



D'autres dérivés du type IV ($R=\text{OR}^1$) sont également actifs ainsi que les triazéno- ν -triazoles (V) [247] et les triazéno-pyrazoles (VI) [248] analogues.

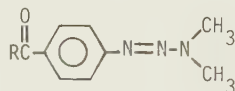


V



VI

Le désavantage du DTIC c'est qu'il est instable et donne par photodécomposition un sel de diazonium toxique [247]. Certains 1-aryl-3,3-diméthyltriazènes dont le groupement aryle est un phényle substitué sont plus stables et aussi actifs que le DTIC [249], les composés les plus intéressants étant ceux dont le groupement phényle est substitué par un carbonyle en position ortho ou para (VII) [250], [251].



VII

La nature des substituants de l'azote N-3 a une plus grande incidence sur l'activité anticancéreuse de ces composés. Récemment Connors et coll. [258] sont arrivés à la conclusion que seuls les triazènes ayant au moins un substituant méthyle sur N-3 (VIII) sont actifs. Le deuxième substituant R doit posséder

un hydrogène α par rapport à l'azote (ou une autre structure adéquate) pour que le triazène puisse être déalkylé in vivo et engendrer le monométhyltria-zène IX qui pourrait être le métabolite actif. Les monométhyltria-zènes IX



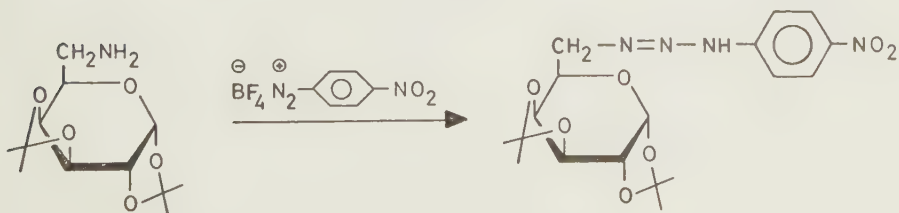
aussi actifs que leurs analogues diméthylés in vitro, sont moins actifs in vivo à cause de leur instabilité. Cependant très peu de triazènes ayant sur l'azote N-3 des groupements autres que des méthyles ont été, jusqu'à ce jour, expérimentés pour leur activité anticancéreuse et à notre avis les recherches sont à poursuivre dans ce domaine.

A part leur propriété anticancéreuse certains triazènes agissent aussi comme antibiotiques [247].

IV. 2. SYNTHÈSE DE 3-ARYL-TRIAZENES DERIVES DE SUCRES

IV. 2.1. Préparation de 3-p-nitrophényl et 1-méthyl-3-p-nitrophényltria-zènes et d'un 3-(o-méthoxycarbonylphényl)tria-zène.

La méthode utilisée pour la synthèse des 3-p-nitrophényltria-zènes 40-45 et des 1-méthyl-3-p-nitrophényltria-zènes 51 et 52, consiste à ajouter à 0° C une solution de tétrafluoroborate de p-nitrobenzène diazonium à l'aminosucré approprié. Par exemple:

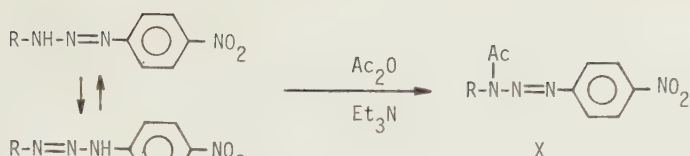


Les triazènes obtenus sont en général insolubles dans l'eau et peuvent être séparés du milieu réactionnel sous forme de précipité. Ce précipité dissout dans l'éther et séché fournit un produit pratiquement pur dans le cas des triazènes 45, 51 et 52, mais accompagné de quantités variables de p-nitroaniline dans le cas des autres triazènes. Cette impureté provient de la décomposition des triazènes en milieu aqueux ou en présence de traces d'acides et son R_F voisin de celui de certains triazènes rend délicate la purification de ces derniers. Les triazènes ont été purifiés soit par recristallisation (51 et 52), soit par ccp ou par chromatographie sur colonne d'alumine (44). Les rendements obtenus varient de 41 à 57% pour les 3-p-nitrophényltriazènes, sauf pour 41 qui n'est obtenu qu'avec un rendement de 6%. Ce mauvais rendement est dû surtout à l'encombrement stérique de l'amino-sucré de départ, mais aussi au fait que d'autres produits non identifiés se forment en même temps et en même quantité que le triazène attendu. Les 1-méthyl-3-p-nitrophényltriazènes 51 et 52 sont obtenus avec des rendements de 82 et 90 % respectivement. Les essais de préparation de méthyl-3-p-nitrophényltriazènes par méthylation des 3-p-nitrophényltriazènes ont échoué.

Pour la synthèse du 3-O-méthoxycarbonyltriazène 53 le sel de diazonium utilisé est un chlorure fraîchement préparé avant la mise en marche de la réaction. Les 3-p-nitrophényltriazènes sont constitués de deux tautomères en équilibre et les 1-méthyl-3-p-nitrophényltriazènes existent sous la forme de deux rotamères. Ces isoméries seront étudiées dans le paragraphe IV.3.

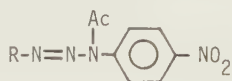
IV. 2.2. Acétylation des 3-p-nitrophényltriazènes

Les 1-acétyl-3-p-nitrophényltriazènes 46-50 sont préparés par l'acétylation des triazènes 40 et 42-45 par l'anhydride acétique dans la triéthylamine. Les rendements en produit acétylé varient de 50 à 78%. Bien que les triazènes de départ soient constitués de deux tautomères en équilibre (les deux tautomères existent aussi lorsque le triazène est en solution dans la pyridine (RMN)), un seul isomère ayant le groupement acétyle sur l'azote N-1 (voir § IV. 3.4.4.) est obtenu dans chaque cas.



Le même phénomène a été observé lors de la synthèse par cette méthode de 3-acyl-3-alkyl-1-aryltriazenes [252]. Ces derniers se transforment par une migration par voie thermique du groupement aryle en 3-acyl-1-alkyl-3-aryltriazenes qui se décomposent rapidement.

La raison de la formation d'un produit unique au cours de cette réaction, est probablement la plus grande stabilité du produit formé par rapport au produit XI.



XI

X est plus stable que XI parce que sa double liaison azo est conjuguée avec le groupement p-nitrophényle. Cette situation est l'inverse de celle qui prédomine avant l'acétylation du triazène. Le tautomère A est plus stable que le



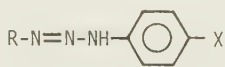
tautomère B car, l'existence sur le cycle phényle d'un groupement donneur d'électrons en para du groupement nitro est plus favorable que la conjugaison de la liaison N=N avec le groupement PhNO₂.

IV.3. ETUDE STRUCTURALE DES TRIAZENES

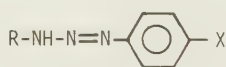
IV.3.1. Spectroscopie infrarouge

En spectroscopie infrarouge, à part les absorptions caractérisant le groupement p-nitrophényle, on peut s'attendre à des absorptions caractéristiques dues aux vibrations de valence de la liaison N-H pour les triazènes non substitués, de la liaison C=O pour les triazènes acétylés et de la double liaison N=N pour tous les triazènes.

Les spectres infrarouges des 1-aryl-3-alkyltriazènes en solution ont permis à Hadzi et Jan [233] de différencier les tautomères A et B de ces triazènes et d'estimer leurs abondances relatives d'après les absorptions dues aux liaisons N-H. Ces auteurs ont attribué la bande N-H de plus basse fréquence au



A



B

tautomère A (3338 cm^{-1}) et celle ayant la fréquence la plus élevée au tautomère B (3460 cm^{-1}), ces fréquences ne variant pas notablement avec la nature du substituant X.

Les spectres infrarouges de nos 3-p-nitrophényltriazènes ont été enregistrés non pas sur des solutions, mais sur des pastilles de KBr, et de ce fait les bandes d'absorption des N-H ne sont pas suffisamment fines pour qu'on puisse distinguer les absorptions dues à chaque tautomère. Néanmoins le N-H des composés 42 et 43, qui n'existent que sous la forme du tautomère A (voir § IV. 3.4.1.), absorbe à une fréquence plus basse ($\sim 3200\text{ cm}^{-1}$) que celle du N-H des autres 3-p-nitrophényltriazènes ($3300\text{--}3380\text{ cm}^{-1}$), pour lesquelles, les deux tautomères sont présents.

Kübler et coll. [253], en marquant à l'azote ^{15}N (un, deux ou les trois azotes) le 1,3-diphényltriazène, ont pu démontrer que la vibration de valence asymétrique de la liaison $\text{N}=\text{N}$ de ce composé absorbe à 1416 cm^{-1} . Deux autres absorptions situées à 1445 et 1465 cm^{-1} ont été attribuées au groupement $\text{Ph}-\text{N}$. Dans les spectres i.r. de nos 3-p-nitrophényltriazènes, il n'y a pas d'absorptions visibles entre 1400 et 1500 cm^{-1} . Les 1-acétyl-3-p-nitrophényltriazènes ont tous une bande à 1465 cm^{-1} . Le 1-méthyl-3-p-nitrophényltriazène 51 a des absorptions à 1422 et 1467 cm^{-1} et 52 a des bandes à 1425 , 1452 et 1470 cm^{-1} . Seules les bandes à $1422-25\text{ cm}^{-1}$ peuvent être attribuées à la double liaison $\text{N}=\text{N}$. Une telle bande n'apparaît que dans les spectres i.r. de nos 1-méthyl-3-p-nitrophényltriazènes. Ceci n'est pas surprenant, puisque la liaison $\text{N}=\text{N}$ a souvent des absorptions très faibles ou inexistantes en i.r., mais intenses en spectroscopie Raman. Les autres absorptions de 1452 et 1465 , appartiennent probablement au groupement $\text{Ar}-\text{N}$ ou à une vibration de déformation d'un groupement méthylène.

La bande amide I des triazènes acétylés se trouve à $1705-1720\text{ cm}^{-1}$.

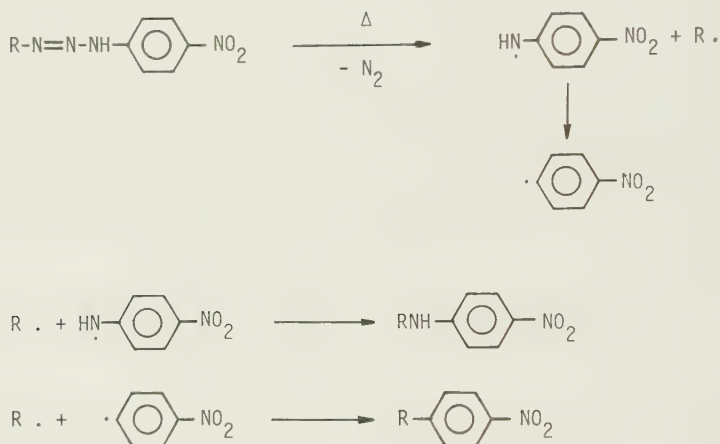
IV. 3.2. Spectroscopie ultraviolette

Les spectres ultraviolets de nos 3-p-nitrophényltriazènes 40-45 présentent les quatres maximums d'absorption suivants: $207-208$ ($7000 < \epsilon < 9000$), $230,5-236$ ($5600 < \epsilon < 8000$), $268-275$ ($3200 < \epsilon < 4700$) et $348,5-353\text{ nm}$ ($17000 < \epsilon < 21000$). La troisième absorption n'est présente, dans certains cas, que sous la forme d'un épaulement. Les 1-méthyl-3-p-nitrophényltriazènes (51 et 52) ont des maximums d'absorption comparables à 205 (10000), 237 (8600), $270-272$ (3660) et $360-362\text{ nm}$ (24000). Les longueurs d'onde d'absorption du 3,3-diméthyl-1-p-nitrophényltriazène trouvés dans la littérature [254] sont : 240 , 275 et 360 nm avec des coefficients d'extinction comparables aux nôtres. Nos 1-acétyl-3-p-nitrophényltriazènes (46-50) n'ont en uv que deux maximums d'absorption : $210-218$ ($8000 < \epsilon < 10000$) et $306-312\text{ nm}$ ($13000 < \epsilon < 16000$).

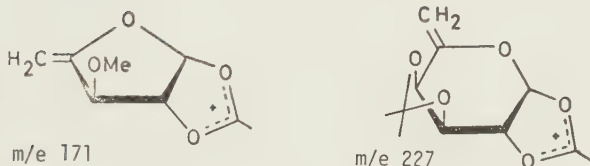
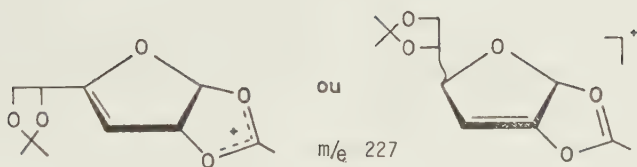
Pour tous ces composés l'absorption ayant la plus grande longueur d'onde est la plus intense et doit appartenir à une transition de type $\pi \rightarrow \pi^*$ du système 3-p-nitrophényltriazéno. Dans les triazènes acétylés cette absorption subit un déplacement hypsochrome accompagnée d'un effet hypochrome.

IV. 3.3. Spectrométrie de masse

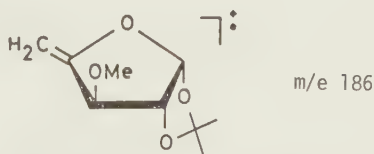
Il est connu que la pyrolyse des alkyl-phényltriazènes amène la formation de radicaux alkyle et phénylimino par perte d'une molécule d'azote [144]. Les réarrangements et fragmentations suivants sont donc possibles pour nos 3-p-nitrophényltriazènes sous l'action de la chaleur et dans le spectromètre de masse :



Ces fragmentations n'ont pas pu être vérifiées par l'étude de ions métastables, mais on trouve dans les spectres de masse de nos 3-p-nitrophényltriazènes les fragments 122 (PhNO_2), 138 (H_2NPhNO_2), ($\text{M}^+ - \text{N}_2$), ($\text{M}^+ - \text{N}_3 \text{H}$) (absent pour les composés 40, 42 et 44), ($\text{M}^+ - \text{N}_3 \text{H-Me}$) et ($\text{M}^+ - \text{N}_3 \text{HPhNO}_2 - \text{H-Me}$). Ce dernier provient probablement du radical R. après la perte d'un hydrogène et la formation d'une liaison double et doit correspondre suivant le type du reste glycosyle à l'un des fragments suivants :



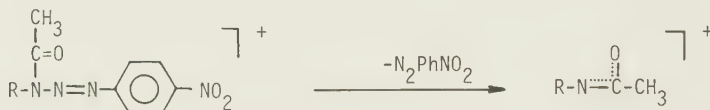
Ce type de fragment est aussi présent dans les spectres de masse des 1-acétyl-3-p-nitrophényltriazenes (sauf pour 49) et du 1-méthyl-3-p-nitrophényltriazenes 50. Pour 49 et le 1-méthyl-3-p-nitrophényltriazenes 51, cet ion est remplacé par le fragment 186, également observé dans le s.m. du triazène 44.



Les ions m/e 122 (PhNO_2) et 138 (H_2NPhNO_2) se rencontrent également dans les spectres de masse des 1-acétyl et 1-méthyl-3-p-nitrophényltriazenes. Les s.m. des 1-acétyl-3-p-nitrophényltriazenes comportent en plus les fragments suivants:

($\text{M}^+ - 57$) qui correspond à la perte de COCH_3 et de Me, ($\text{M}^+ - 100$) formé par perte de N_3COCH_3 et de Me, ($\text{M}^+ - 101$) absent dans le spectre de masse du composé 49 et correspondant à la perte de N_2 , de COCH_3 et de deux Me, ($\text{M}^+ - 150$) correspondant à la perte de N_2Ph et le fragment m/e 150 ($\text{N}_2^+\text{PhNO}_2$), qui constitue soit le pic de base soit l'un des pics les plus intenses. L'ion m/e 150 est également présent dans les spectres de masse des 1-méthyl-3-p-nitrophényltriazenes, et avec une intensité beaucoup plus faible dans les s.m. de quelques-uns des 3-p-nitrophényltriazenes. La présence des deux derniers ions montre que

la fragmentation proposée plus haut n'est pas la seule à se produire et que surtout dans le cas des 1-acétyl-3-p-nitrophényltriazènes la fragmentation suivante est l'une des plus importante :



L'ion (M^+-Me) et l'ion moléculaire sont présents dans les s.m. de tous les triazènes (sauf dans celui de 53 où (M^+) est absent). Le spectre de masse de 53 comporte entre autres, comme attendu, les fragments suivants:

135 (PhCOOCH_3), 151 ($\text{H}_2\text{NPhCOOCH}_3$), 163 ($\text{N}_2\text{PhCOOCH}_3$), 393 (M^+-N_2), 378 ($\text{M}^+-\text{N}_3\text{H}$) et 243 ($\text{M}^+-\text{N}_3\text{HPhCOOCH}_3$).

IV. 3.4. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

IV. 3.4.1. Etude de la tautomérie des 3-p-nitrophényltriazènes

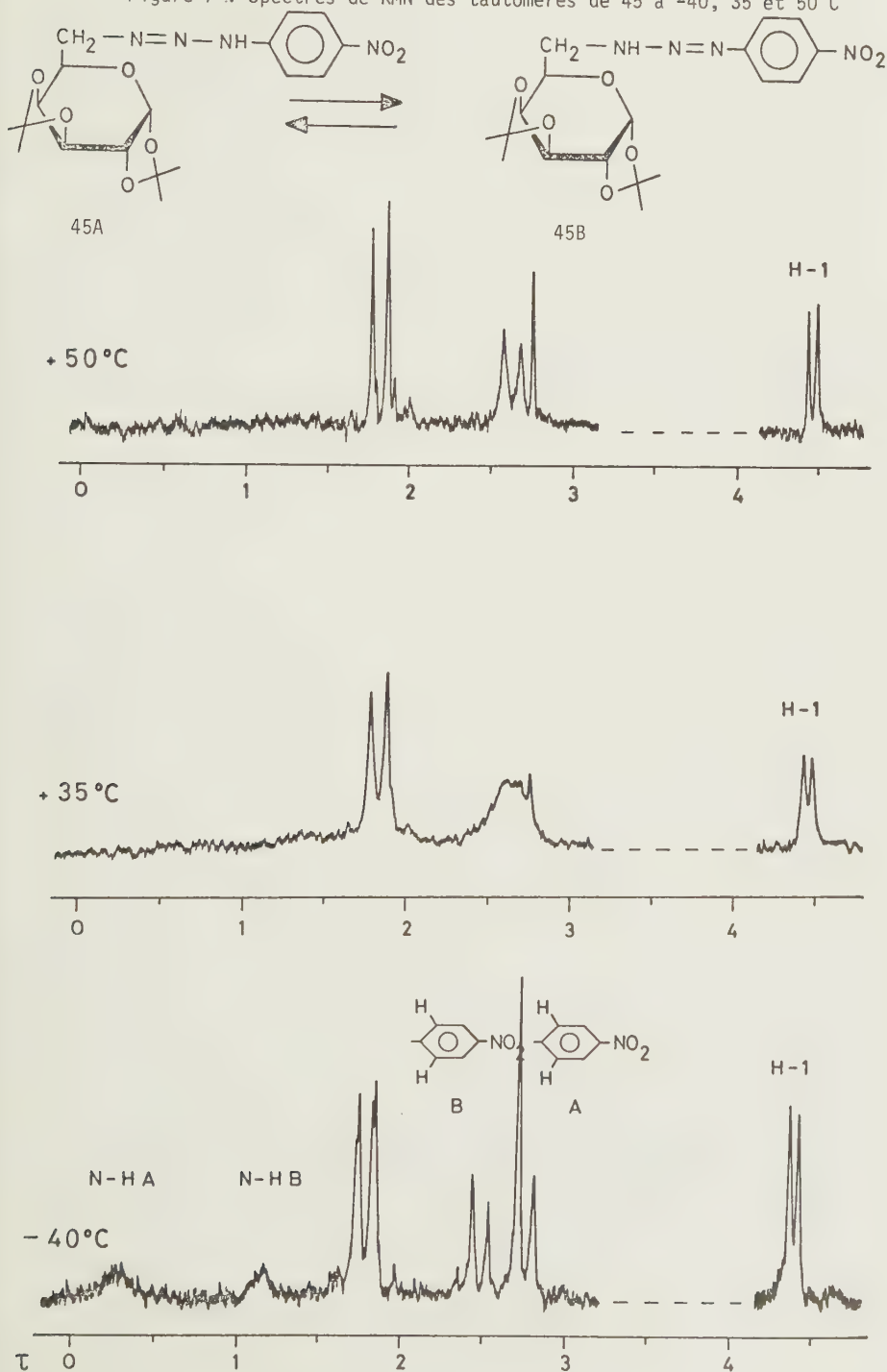
La spectroscopie de RMN nous a permis d'étudier l'équilibre entre les deux tautomères A et B de nos 3-p-nitrophényltriazènes. Par la technique de RMN à température



variable (résonance magnétique nucléaire dynamique: RMND) nous avons évalué la barrière d'énergie correspondant à cette tautomérie, et par la mesure des abondances relatives de chaque tautomère et donc, des constantes d'équilibre à différentes températures, nous avons pu calculer les paramètres thermodynamiques correspondants.

A 35° les spectres de RMN des triazènes 40, 41, 44 et 45 (Fig.7&8) sont mal résolus. L'élévation de la température permet d'améliorer la résolution, tandis qu'en abaissant la température on distingue deux isomères différents. Nous sommes

Figure 7.: Spectres de RMN des tautomères de 45 à -40, 35 et 50°C



donc en présence d'un équilibre et l'ordre de grandeur de la vitesse de l'inter-transformation des deux isomères est telle que sa barrière d'énergie peut être mesurée par la méthode de RMND.

Dans ce qui suit, nous allons d'abord attribuer les signaux des spectres de RMN à basse température (échange lent) à chacun des tautomères, et nous discuterons ensuite les résultats du calcul des paramètres cinétiques et thermodynamiques de l'équilibre en question dans différents solvants.

Les spectres de RMN des triazènes 40, 41, 44 et 45 montrent à basse température l'existence de deux isomères pour lesquels des différences de déplacements chimiques sont surtout visibles au niveau des protons H-2' et H-6' (ortho par rapport au groupement triazène), du groupement aryle, du N-H et du (des) proton(s) du carbone du reste glycosyle portant le groupement triazéno.

A cause de la complexité du spectre du reste glycosyle, nous nous baserons seulement sur les signaux du groupement aryle et du N-H pour différencier les deux tautomères.

Nous avons attribué les signaux aromatiques à chaque isomère, en considérant la différence de déplacement chimique entre les protons ortho et méta du groupement aryle ($\Delta\nu_{o-m}$). Cette différence est d'environ 0,9-1,0 ppm pour l'isomère A et de 0,6-0,7 ppm pour l'isomère conjugué B. Ces attributions sont justifiées par une comparaison avec le $\Delta\nu_{o-m}$ de nos p-nitrophénylhydrazones (1,1 ppm) et celui de nos p-nitrophénylazoacétates (0,5 ppm) (voir § II et III). Quant aux N-H, le plus déblindé ($-0,6 < \tau < 0,41$) appartient au tautomère A et le plus blindé ($1,0 < \tau < 1,16$) au tautomère B. Cette attribution est confirmée par l'existence d'une constante de couplage $J_{3,NH}$ pour l'isomère B de 41.

A basse température et dans le chloroforme deutérié, la forme A est prépondérante pour les triazènes 40, 41 et 45. Il en est de même dans le tetrachloroéthylène pour le triazène 44. Ce composé est en effet instable dans le chloroforme et le solvant choisi a l'avantage supplémentaire d'avoir un point d'ébullition élevé (121°C). Pour pouvoir comparer ce solvant au chloroforme, nous avons aussi étudié l'équilibre en question dans C_2Cl_4 dans le cas du composé 40. Pour les triazènes 42 et 43 la forme A est pratiquement le seul tautomère détectable par la RMN, et la proportion de la forme B ne dépasse pas 5%, ce qui rend im-

TABLEAU 13 : Paramètres cinétiques et thermodynamiques de l'équilibre $A \rightleftharpoons B$ étudié par la RMN



No du comp.	solvant	Tc(°C)	$\Delta\nu(\text{Hz})$	$\Delta G^\ddagger$ (Kcal/m.)	ΔH (Kcal/mole)	ΔS (u.e.)	K^a
40	CDCl_3	20	32,4	14,6	$1,40 \pm 0,07$	$3,60 \pm 0,20$	$0,3 < K < 0,7$
40	CDCl_3 +5% CH_3OH	20	27	14,9	$0,23 \pm 0,35$	$-0,6 \pm 1$	$\sim 0,5$
40	CDCl_3 +5% CD_3OD	20	27	14,9	$0,27 \pm 0,37$	$-0,3 \pm 1$	$\sim 0,5$
40	CDCl_3 +5% DMSO-d_6	30	22,5	15,5	$0,31 \pm 0,15$	$-0,48 \pm 0,4$	$\sim 0,5$
40	CDCl_3 +30% DMSO-d_6	50	24,3	16,5	$0,35 \pm 0,16$	$-0,68 \pm 0,5$	$\sim 0,37$
40	C_2Cl_4	30	19,8	15,4	$0,17 \pm 0,25$	$1,08 \pm 0,7$	$\sim 1,25$
40	C_2Cl_4 +5% DMSO-d_6	40	17	16,2	$0,05 \pm 0,53$	$-1,89 \pm 1,4$	$\sim 0,38$
41	CDCl_3	25	25,2	15,0	$1,48 \pm 0,4$	$4,9 \pm 1,5$	$0,5 < K < 0,9$
44	C_2Cl_4	40	26	15,8	$-0,12 \pm 0,4$	$-1,19 \pm 1,2$	$\sim 0,7$
44	C_2Cl_4 +5% DMSO-d_6	55	23,4	16,8	$0,33 \pm 0,16$	$-0,76 \pm 0,5$	$\sim 0,4$
45	CDCl_3	30	25,2	15,3	$1,75 \pm 0,08$	$6,45 \pm 0,2$	$0,45 < K < 2$

$a : K = \frac{[B]}{[A]}$ ne varie sensiblement avec la température (de -40 à 60°C) que lorsque le solvant est le CDCl_3 .

possible l'étude de l'équilibre dans le cas de ces composés.

Pour éclaircir le mécanisme d'échange de site du proton entre les tautomères et pour mettre en évidence d'éventuelles liaisons hydrogène (voir plus loin), nous avons aussi effectué les mesures de paramètres cinétiques et thermodynamiques de la prototropie de 40 et 44 dans le CDCl_3 et/ou C_2Cl_4 additionnés de quantités variables de DMSO-d_6 , de CH_3OH ou de CD_3OD . La liste des différentes expériences ainsi que leurs résultats sont portés dans le tableau 13.

L'énergie libre d'activation $\Delta G^\ddagger$ de l'équilibre $A \rightleftharpoons B$ à la température de coalescence peut être calculée par la relation suivante [201]

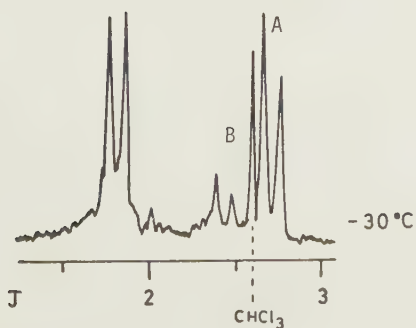
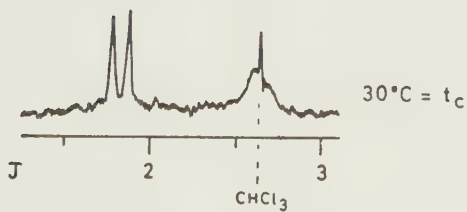
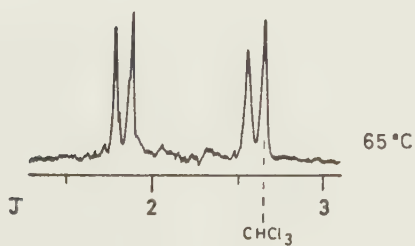
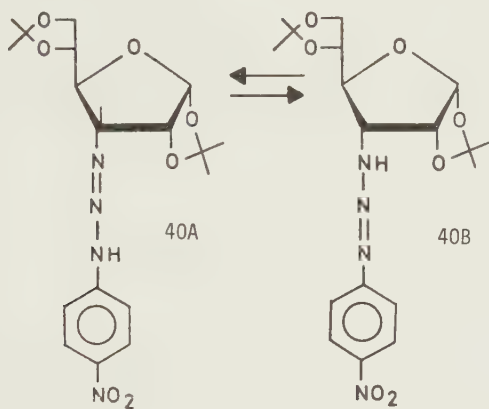
$$\Delta G^\ddagger = 2,3 R T_C (10,32 + \log \frac{T_C}{k_C})$$

$$\text{où } k_C = \frac{\pi \Delta\nu}{\sqrt{2}}$$

T_C est la température de coalescence et $\Delta\nu$ la différence entre les déplacements chimiques des signaux considérés lorsque l'échange est lent (basse température). Cette équation est une forme approchée s'appliquant aux cas où la population des deux formes est égale à l'équilibre, ce qui n'est pas le cas pour la réaction considérée et de ce fait les valeurs obtenues pour les énergies d'activation sont des valeurs moyennes des $\Delta G^\ddagger$ des réactions $A \rightarrow B$ et $B \rightarrow A$. Les $\Delta\nu$ et T_C utilisés correspondent aux signaux des protons aryles H-2' et H-6' et sont portés avec les $\Delta G^\ddagger$ calculés dans le tableau 13.

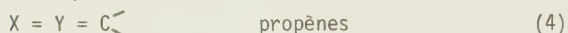
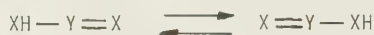
Les $\Delta G^\ddagger$ sont de l'ordre de 15 Kcal/mole dans le chloroforme deutérié. Le remplacement de CDCl_3 par C_2Cl_4 , solvant non polaire, élève la barrière d'énergie d'environ 1 Kcal/mole. L'addition de CH_3OH (5%) au CDCl_3 n'a pas d'effet apparent, tandis que l'addition de DMSO-d_6 soit dans le CDCl_3 (5% et 30% de DMSO-d_6) (Fig. 8), soit dans le C_2Cl_4 (5% de DMSO-d_6) augmente l'énergie libre d'activation qui s'élève jusqu'à 16-17 Kcal/mole. Si on ajoute au CDCl_3 du CD_3OD au lieu de CH_3OH , bien que l'échange de deutérium se fasse entre N-H et CD_3OD , on n'observe aucun effet isotopique. De même l'effet isotopique est absent lorsque les mesures sont faites dans le CDCl_3 avec le triazène 40 dont le N-H a été préalablement échangé avec CD_3OD .

Figure 8 : Spectres de RMN du groupement aryle des tautomères de 40 à -30, 30 et 65°C (solvant: CDCl_3 + 5% DMSO-d_6)



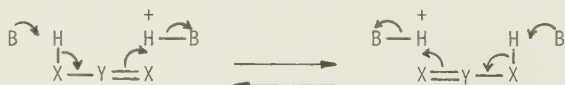
Nous allons maintenant nous servir de ces résultats pour élucider, dans la mesure du possible, le mécanisme de la tautométrie:

Les triazènes sont l'un des quatre exemples possibles de triades (système de trois atomes) symétriques formant un couple de tautomères

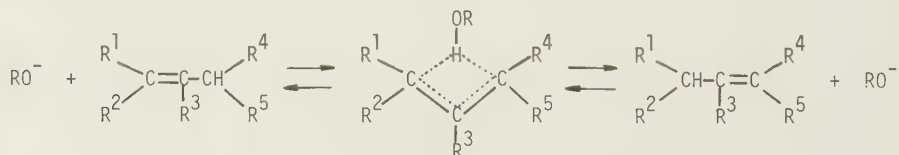


Les deux premiers systèmes sont très mobiles et le mécanisme de leur prototropie n'a pas été étudié jusqu'à présent. Les deux dernières sont au contraire très peu mobile et la prototropie, dans ces systèmes ne se fait qu'en présence d'une base. Le mécanisme de leur tautométrie a fait l'objet d'études cinétiques approfondies.

Ingold [259] a proposé pour ces réactions un mécanisme B-S_E 2' (substitution électrophile bimoléculaire catalysé par une base avec réarrangement):



Dans le cas des propènes J.D. Cram [260] a montré que ce mécanisme ne peut pas rendre compte de l'intramolécularité partielle de la réaction (l'échange de proton se fait plus rapidement entre les tautomères qu'entre le solvant et chacun d'eux), et a proposé le mécanisme anionique suivant:



d'un mécanisme concerté ayant un "état de transition" de type I, l'absence d'effet isotopique étant en faveur de cette dernière possibilité.

Dans le tableau 13 sont aussi portés les limites de la variation des constantes d'équilibre K. K a été calculé, à basse température, par la mesure de l'abondance relative des deux tautomères au moyen de l'intégrale des signaux correspondants. A haute température (lorsque la température de coalescence est dépassée) le déplacement chimique du signal considéré est une moyenne pondérée de ceux de chacun des deux tautomères. En connaissant le déplacement chimique des signaux à basse température, on peut donc calculer K à haute température. Les ΔH ont été calculés au moyen d'une régression linéaire entre $\log K$ (K à différentes températures) et T (en $^{\circ}K$). Les ΔS ont pu être facilement calculés connaissant K et ΔH .

Dans la plupart des cas étudiés (tableau 13), nous sommes en présence d'un équilibre non isoénergétique ($K \neq 1$) dont la constante ne varie pratiquement pas avec la température. Cette situation ne peut se produire que lorsque ΔH est très voisin de zéro. En effet, si on considère les relations thermodynamiques suivantes:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (1)$$

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (2)$$

le remplacement dans la relation (2) de ΔG par sa valeur donne:

$$\Delta H - T\Delta S = -RT \ln K$$

ou $\frac{\Delta H}{T} - \Delta S = -R \ln K \quad (3)$

La non variation de K avec la température implique que ΔH soit nul et on aura:

$$\Delta S = R \ln K \quad (4)$$

Les valeurs de ΔH et ΔS obtenues par régression linéaire pour ces cas particuliers ne sont pas précises (les marges d'erreur sont dans certains cas du même ordre de grandeur que les valeurs obtenues). Les valeurs obtenues pour ΔH n'étant pas précisément égales à zéro, les valeurs de ΔS ne suivent pas la re-

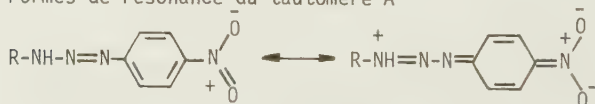
lation (4). Mais dans l'ensemble, ces valeurs indiquent bien l'ordre de grandeur de ces paramètres thermodynamiques. Dans les expériences où le solvant utilisé a été le CDCl_3 (pour les composés 40, 41 et 45) K varie avec la température et les valeurs obtenues pour ΔH et ΔS sont plus précises. Le tautomère A est, comme attendu, (voir § IV.1.1.) prépondérant. ΔH est positif et compris entre 1,40 et 1,75 Kcal/mole. ΔS est également positif et compris entre 3,6 et 6,45 u.e.. A est plus stable que B ($\Delta H > 0$) parce que la forme B a deux substituants attracteurs d'électrons (nitro et azo) en position relative para sur le cycle phényle, tandis que la forme B possède sur son cycle phényle un substituant donneur (amino) et un substituant attracteur (nitro) d'électrons en position para. Il n'est pas possible de donner une explication aussi simple pour la valeur de ΔS et on verra plus loin que la valeur de ces paramètres thermodynamiques dépend beaucoup du solvant. Comme on l'a déjà signalé, les triazènes 42 et 43 ont une valeur de K inférieure à 0,05. Dans ces cas, la différence d'énergie libre entre les deux formes A et B est beaucoup plus grande que pour les triazènes 40, 41, 44 et 45. La raison de cette différence de constante d'équilibre pourrait être la stabilisation du tautomère B de 40, 41, 44 et 45 par la formation d'une liaison hydrogène entre le N-H et un oxygène du reste glycosyle. L'examen de modèles moléculaires de ces derniers montre qu'une telle liaison hydrogène peut se former. Dans le cas de 44 et 45, la conformation du groupement triazéno par rapport au reste glycosyle a pu être déterminée (voir § IV.3.4.4. et IV.3.4.5.) et confirme l'existence d'une liaison hydrogène entre le N-H de la forme B et l'oxygène du cycle furanique (44) ou pyranique (45). Dans les composés 40 et 41, la liaison hydrogène peut se former avec l'un ou l'autre des oxygènes portés par C-2 et C-4. Le modèle moléculaire de 43 montre que son tautomère B n'a aucune possibilité de former des liaisons hydrogènes. Pour 42, bien que cette possibilité ne soit pas exclue, ce composé se comporte comme 43.

Pour vérifier l'existence de liaisons hydrogènes, nous avons ajouté au solvant de RMN, du DMSO-d_6 (dans le cas des composés 40 et 44). Si une liaison hydrogène est rompue dans le tautomère B, celui-ci doit devenir moins stable et

l'équilibre doit se déplacer vers la forme A. C'est en effet ce qu'on observe (Fig. 9). Mais K ne diminue pas au point d'atteindre la valeur de 0,05 et les variations de ΔH et de ΔS n'ont pas lieu dans le sens attendu. ΔH diminue lorsque le solvant principal est le chloroforme et ne varie pas lorsque le DMSO_6 est ajouté au C_2Cl_4 . La rupture d'une liaison hydrogène devrait augmenter ΔH . Le ΔS diminue aussi quel que soit le solvant principal. Or une rupture de liaison hydrogène devrait augmenter le désordre dans le tautomère B et donc augmenter ΔS . Malgré tout, l'éventualité de l'existence de liaisons hydrogènes ne peut pas être exclue. Pour les composés 44 et 45, la conformation préférée est précisément celle qui est favorable à une liaison hydrogène (voir § IV.3.4.5.) et l'addition de DMSO_6 ne change pas, pour 44, la conformation au niveau de la liaison C-4-C-5 (voir tableau 16) et n'enlève donc aucune contrainte conformationnelle. On peut donc penser que la liaison hydrogène se forme dans le tautomère B de nos triazènes, lorsque la conformation du composé la favorise et l'addition du DMSO_6 ne changeant rien à la géométrie de la molécule, n'entraîne pas de grands changements dans les paramètres thermodynamiques de l'équilibre. Les variations de ΔH et de ΔS causées par l'addition de DMSO_6 ne sont donc dues qu'à un effet du solvant. Le même effet est observé lorsque du méthanol est ajouté au CDCl_3 . ΔH diminue pour atteindre une valeur proche de zéro. Autrement dit l'augmentation de la polarité du solvant rapproche le niveau de stabilité des deux tautomères. Les formes de résonance qu'on peut écrire pour les tautomères A et B montrent bien que le tautomère B a un moment dipolaire plus élevé que la forme A et doit de ce fait être stabilisé par un solvant polaire. L'addition de méthanol



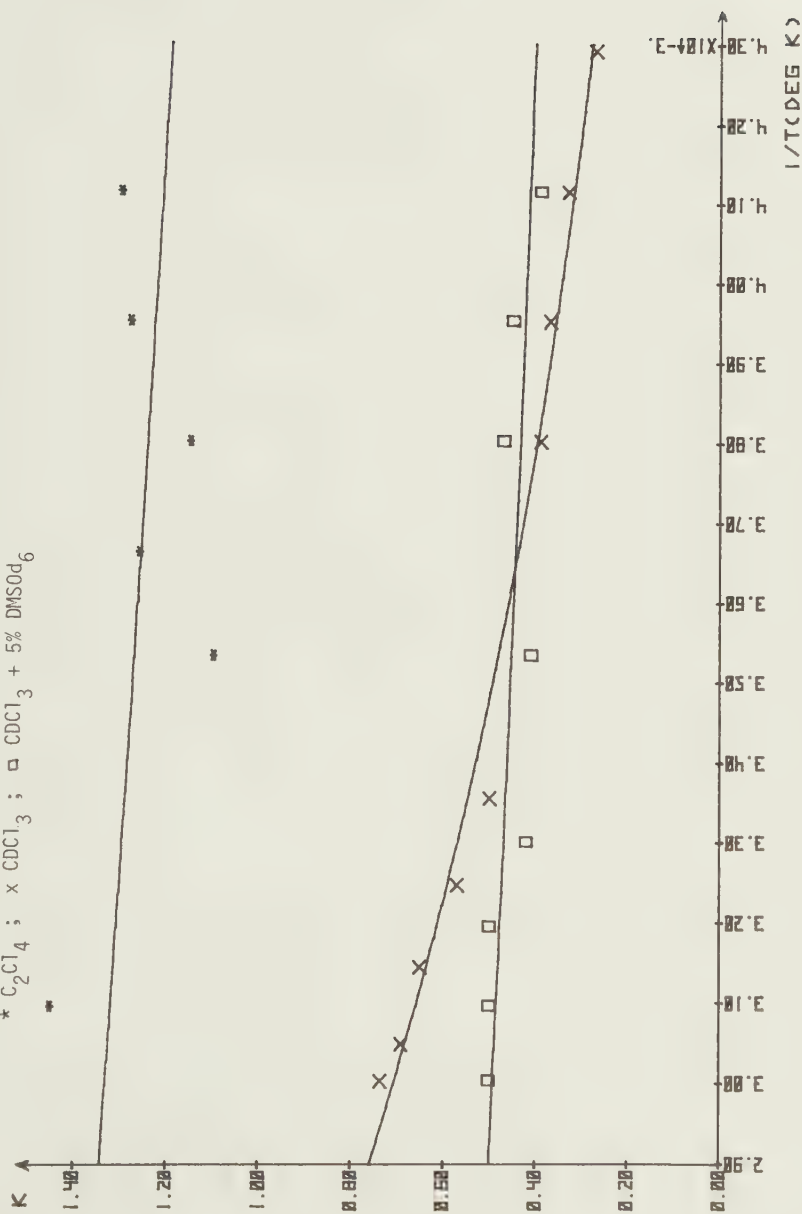
Formes de résonance du tautomère A



Formes de résonance du tautomère B.

Figure 9 : Variations de K en fonction de $1/T$ ($^{\circ}\text{K}^{-1}$) dans différents solvants pour le composé 40

* C_2Cl_4 ; x CDCl_3 ; $\square$ CDCl_3 + 5% DMSOd_6

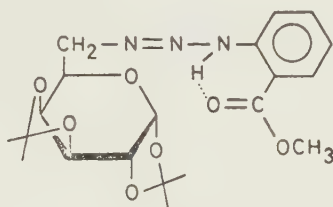


ou de DMSO_6 diminue ΔS qui acquiert une valeur légèrement négative. Ceci peut être dû à un plus grand ordre du solvant autour de la forme B, autre conséquence de la plus grande polarité de ce tautomère. Plus difficile à expliquer, sont les changements de ΔH et de ΔS lorsque le chloroforme est remplacé par le tétrachloroéthylène.

Paradoxalement, les effets observés sont les mêmes que ceux provoqués par les solvants polaires. K ne varie pas avec la température, c'est-à-dire ΔH devient voisin de zéro, et ΔS diminue. Pourtant la valeur de K augmente pour diminuer de nouveau avec l'addition de DMSO_6 . Pour 40, dans le C_2Cl_4 , $K \simeq 1,25$ (Fig. 9) et l'addition de DMSO_6 abaisse K jusqu'à 0,38. Le tétrachloroéthylène est un solvant non polaire dont la molécule est plane et possède des orbitales π et n . Dans ce type de solvant la solvation n'est pas du même type que dans les solvants polaires et se fait par des interactions d'échange (forces de Van der Waals) qui sont plus fortes lorsque les molécules interagissant possèdent des orbitales π et n . On peut penser que le tautomère B qui a un système conjugué, une planéité plus étendue que le tautomère A, serait mieux solvaté dans le C_2Cl_4 , ce qui explique la diminution de ΔH et de ΔS qui reste pourtant positif: d'où une valeur de K supérieure à l'unité. Par addition de DMSO, le ΔH reste voisin de zéro, mais le ΔS diminue encore et devient négatif, ce qui abaisse la valeur de K jusqu'à 0,38.

IV.3.4.2. Structure du 3-o-méthoxycarbonyl-phényl-triazène 53.

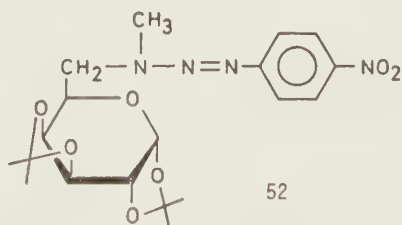
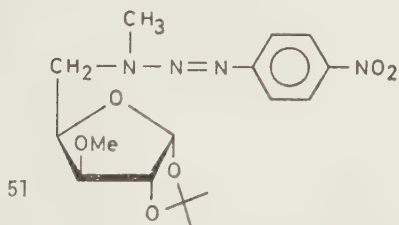
Le 3-o-méthoxycarbonyl-phényl-triazène 53 existe sous la forme d'un seul tautomère: c'est le tautomère A dont la stabilité est accrue par la formation d'une liaison hydrogène entre le carbonyle du groupement o-méthoxycarbonyl et le N-H triazénique. La finesse et le déplacement chimique (τ -1,80) du signal de ce N-H, sont des arguments en faveur de cette liaison hydrogène (Fig. 10).



53

IV.3.4.3. Rotamères des 1-méthyl-3-p-nitrophényl-triazènes.

Les 1-méthyl-3-p-nitrophényl-triazènes 51 et 52 existent comme attendu (voir IV.1.1.) [239], sous la forme de deux rotamères au niveau de la liaison N-1-N-2.



Ces conformères peuvent être mis en évidence à l'aide de spectres de RMN à température variable (Fig. 11)

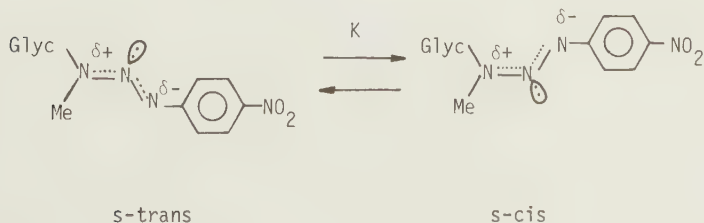
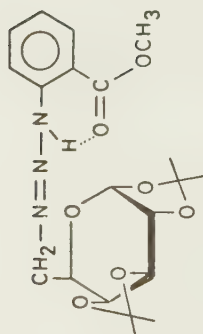
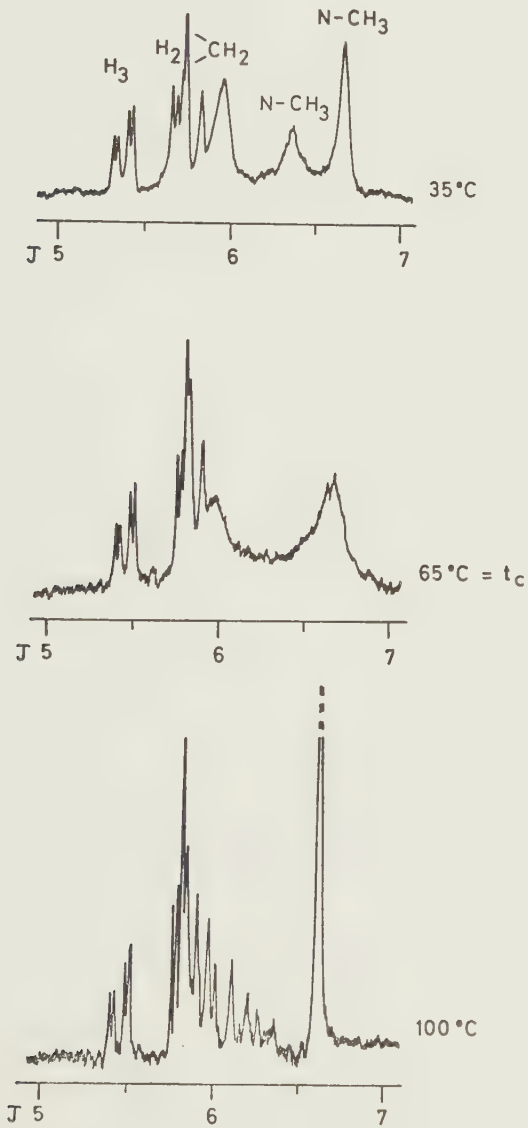


Figure 10 : Spectre de RMN de 53 dans CDCl_3 

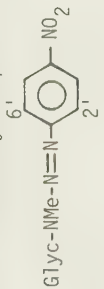
53



Figure 11 : Spectres de RMN de 52 à 35,65 et 100° C dans C_2Cl_4



TABEAU 14 : Paramètres cinétiques et thermodynamiques de l'équilibre entre les deux rotamères des triazènes



No du composé	Solvant	T _c (°C)		Δν (Hz)		ΔG ‡ (Kcal/mole)	K *	ΔH (Kcal/mole)	ΔS (u.e.)
		NCH ₃	H-2' H-6'	NCH ₃	H-2' H-6'				
51	C ₂ Cl ₄	65		27,9		17,1 ± 0,2	~ 0,3	0,07 ± 0,13	-2,0 ± 0,27
51	CDCl ₃	45		28,8		16,5 ± 0,2			
52	C ₂ Cl ₄	65	35	31,5	3,6	16,7 ± 0,2	~ 0,45	~ 0	

* K = $\frac{\text{rotamère s-cis/}}{\text{rotamère s-trans/}}$, ne varie pas avec la température.

A basse température (-30 à 35°C) les deux rotamères sont observables par la RMN. Les signaux correspondant aux groupement méthyle coalescent à environ 65°C . Pour pouvoir enregistrer les spectres de RMN à haute température, nous avons utilisé comme solvant le tétrachloroéthylène (P.E. 121°C). A haute température (90 à 100°C) un signal unique et bien résolu est visible pour chaque type de proton. Nous sommes donc en présence d'un équilibre entre les deux rotamères. Des différences de déplacement chimique, entre les spectres de RMN à basse température de ces deux conformères, sont surtout visible au niveau des protons α par rapport à l'azote N-1. Ce sont les protons des groupements méthyle et méthylène. Les déplacements chimiques des protons méthyléniques de chaque rotamère n'ont pas pu être déterminés, mais les singulets du groupement méthyle des deux rotamères sont bien séparés. On peut attribuer le signal le plus déblindé au rotamère s-cis et le signal le plus blindé au rotamère s-trans [239]. La barrière d'énergie à la rotation de la liaison N-1-N-2 peut être déterminée par la technique de RMND (voir § IV. 3.4.1). Les résultats obtenus sont portés dans le tableau 14. Le signal dont la température de coalescence et le $\Delta\nu$ ont été utilisés pour le calcul de $\Delta G^{\ddagger}$, est celui du groupement méthyle pour les deux produits. Dans le cas du triazène 52, les protons H-2' et H-6' du groupement aryle ont des signaux distincts à basse température et le calcul du $\Delta G^{\ddagger}$, à partir de T_c et de $\Delta\nu$ de ces signaux, fournit un résultat identique. La barrière d'énergie à l'équilibre considéré est de l'ordre de 17 Kcal/mole dans le C_2Cl_4 pour les deux triazènes. Pour 51 dans le CDCl_3 $\Delta G^{\ddagger}$, est de 16,5 Kcal/mole. Akhtar et coll. [239] donnent une valeur de 16,3 Kcal/mole à 65°C pour le $\Delta G^{\ddagger}$ du 1-p-nitrophényl-3,3-diméthyl-triazène dans le benzène (pour ce composé $T_c = 37^{\circ}\text{C}$).

La constante d'équilibre $K = \frac{[\text{rotamère s-cis}]}{[\text{rotamère s-trans}]}$ est dans les deux cas inférieure à l'unité et ne varie pas avec la température (Fig.12). Les deux rotamères sont donc au même niveau de stabilité enthalpique ($\Delta H \sim 0$) et c'est ΔS qui détermine la position de l'équilibre (voir § IV.3.4.1.).

Figure 12 : Variations de $K = \frac{[\text{rotamère s-cis}]}{[\text{rotamère s-trans}]}$ en fonction de $1/T$ ($^{\circ}\text{K}^{-1}$) pour le composé 51



IV.3.4.4. Structure des 1-acétyl-3-p-nitrophényl-triazènes et conformation du groupement triazéno par rapport au reste glycosyle.

Les 1-acétyl-3-p-nitrophényl-triazènes ont été synthétisés par acétylation des 3-p-nitrophényltriaziènes correspondants et de ce fait la détermination de leur structure revient à déterminer la position du groupement acétyle (l'azote N-1 ou l'azote N-2 du triazène). Pour ce faire on peut se servir de la spectroscopie de RMN, en étudiant d'une part l'influence du groupement acétyle sur le déplacement chimique des protons du reste glycosyle, et, d'autre part la structure des signaux des protons aromatiques. La différence de déplacement chimique entre les protons ortho et méta du groupement aryle est d'environ 0,6 ppm pour tous les triazènes acétylés, ce qui correspond à une structure ayant la double liaison azo conjuguée avec le groupement p-nitro phényle (voir § IV.3.4.1.). Cette structure ayant le groupement acétyle fixé sur l'azote N-1 est confirmée par l'important effet déblindant à travers l'espace de ce groupement sur certains protons du reste glycosyle.

Pour mieux comprendre l'effet de l'ensemble du groupement 1-acétyl-3-p-nitrophényl-triazéno sur les déplacements chimiques des protons du reste glycosyle, il est nécessaire d'étudier d'abord la conformation de ce groupement ainsi que celle du groupement 3-p-nitrophényltriaziéno. La conformation la plus stable de ce dernier est une conformation s-trans au niveau de la liaison N-2-N-3 (tautomère A) ou N-1-N-2 (tautomère B), si l'on admet que la configuration de la liaison azo est E (trans) :

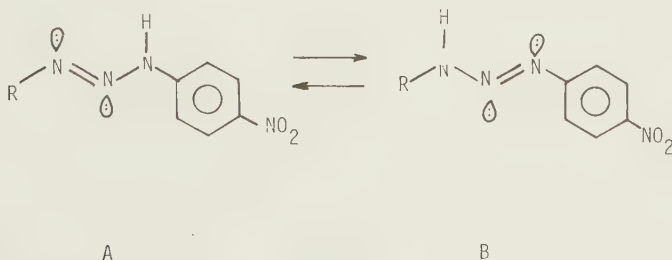
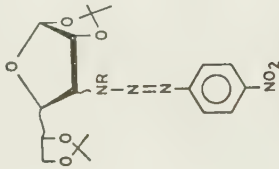
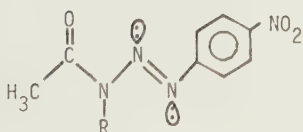


TABLEAU 15 : Déplacements chimiques des protons du reste glycosyle des 1-acétyl-3-p-nitro-phényl-triazènes et des 3-p-nitro-phényl-triazènes de structure.

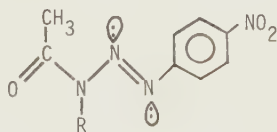


No du composé	T ^o C	R	configuration	τ H-1	τ H-2	τ H-3	τ H-4
40	60	H	α -D-allo	4,06	5,15	5,4 - 6,15	
46	35	Ac	α -D-allo	4,07	5,19	4,97	4,23
42	35	H	α -D-gluco	4,03	5,34	5,50 - 6	
47	35	Ac	α -D-gluco	3,76	4,98	4,06	5,56
43	35	H	α -D-galacto	4,04	5,25	5,75	5,81
48	35	Ac	α -D-galacto	3,78	5,14	4,32	5,75

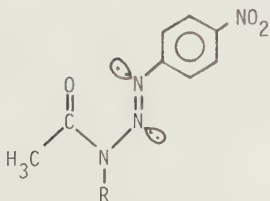
Contrairement aux 1-méthyl-3-p-nitrophényl-triazènes (voir § IV.3.4.3.), les produits acétylés ne se présentent pas sous la forme de rotamères détectables par la RMN à basse température. Ceci est dû au fait que le remplacement du groupement méthyle par un acétyle, abaisse considérablement la barrière d'énergie à la rotation de la liaison N-1-N-2 en attirant la paire d'électrons de l'azote N-1. De même, la liaison double partielle formée entre l'azote N-1 et le carbone du carbonyle du groupement acétyle ne donne pas lieu à l'existence de rotamères observables par la RMN à ce niveau, du fait de sa conjugaison avec la double liaison N-2=N-3. Toutefois, la rotation au niveau des liaisons $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-N-1}$ et N-1-N-2 ne doit pas être totalement libre, et si l'on admet que la configuration au niveau de la liaison double azo reste toujours E (trans), les conformations suivantes seront probablement celles préférées par le groupement 1-acétyl-3-p-nitrophényl-triazéno bien qu'elles ne soient pas toutes au même niveau de stabilité.



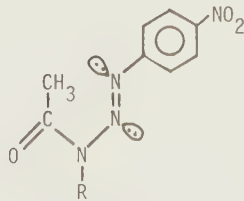
s-cis- s-trans



s-trans - s-trans



s-cis - s-cis



s-trans - s-cis

Par exemple, la conformation s-cis - s-cis, dans laquelle l'interaction entre les paires d'électrons non liants de différents hétéroatomes du groupement est plus grande que dans les autres conformations, doit être la conformation la moins stable.

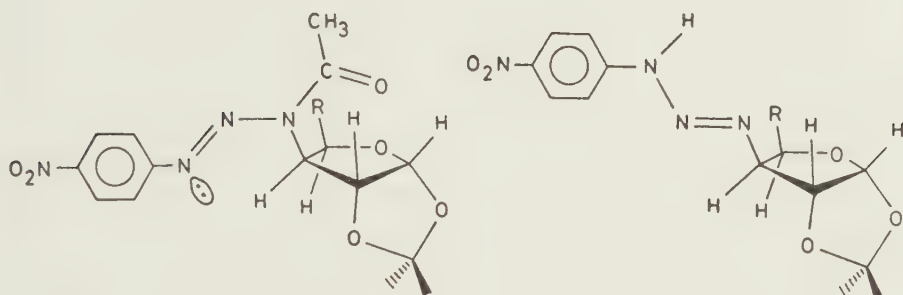
En ce qui concerne la conformation au niveau de la liaison R-N-1 (R = reste glycosyle), nous allons étudier séparément les produits ayant le groupement triazéno fixé sur le carbone C-3 et ceux ayant ce groupement sur le dernier carbone du reste glycosyle.

L'examen de modèles moléculaires des triazènes 46-48 montre que la rotation de la liaison C-3-N-1 est stériquement inhibée, et que la conformation au niveau de cette liaison doit être telle que le groupement 1-acétyl-3-p-nitrophényl-triazéno reste dans le plan H-C-3-N, tout en évitant que sa partie p-nitrophénylazo se place au dessus ou dessous du cycle furanique. Dans le tableau 15, sont portés les déplacements chimiques des protons du cycle furanique de ces composés, ainsi que ceux des protons correspondants de leurs analogues non acétylés. Dans toutes ces paires de composés on peut observer le déblindage du proton H-3 dans le produit acétylé. Lorsque le reste glycosyle a une configuration allo, le proton H-4 aussi est plus déblindé que celui du triazéno non acétylé, tandis que dans les composés de configuration gluco et galacto, ce sont les protons H-1 et H-2 qui sont déblindés par rapport aux protons correspondants de l'analogue non acétylé. La raison de ces différences de déplacement chimique devient évidente si l'on considère le groupement 1-acétyl-3-p-nitrophényl-triazéno dans sa conformation s-trans - s-trans, et sa conformation préférée par rapport au reste glycosyle (Fig. page suivante).

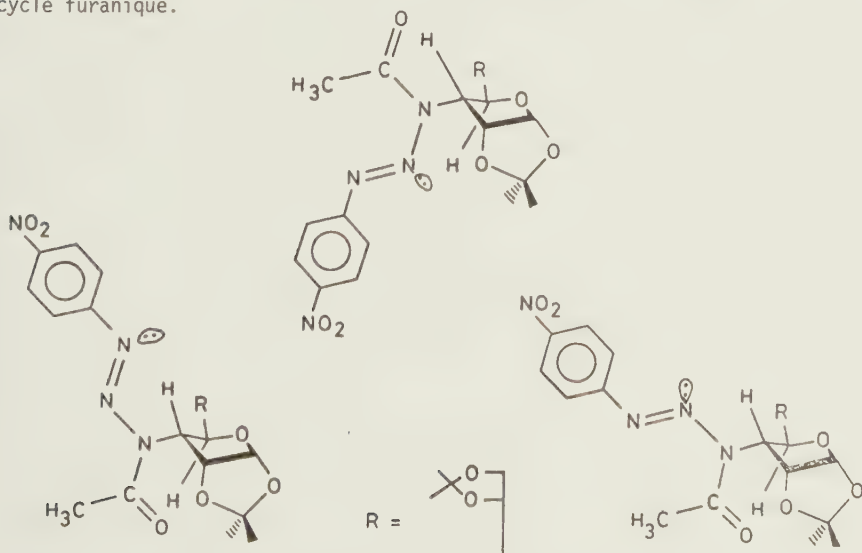
Dans le produit de configuration allo, H-4 est déblindé par le groupement acétyle, tandis que H-3 subit l'effet anisotropique de la liaison double azo. De même, dans les composés de configuration gluco et galacto, H-1 et H-2 sont déblindés par le carbonyle du groupement acétyle et H-3 par la double liaison N-2=N-3.

Si l'on considère maintenant la conformation s-trans - s-cis du groupement 3-acétyl-1-p-nitrophényl-triazéno, la liaison C-3-N-1 peut plus facilement tourner dans les produits de configuration allo et galacto, et le déblindage des protons du cycle furanique de ces produits pourrait également être expliqué par deux

Comparaison des triazènes de configuration α -D-gluc_o, dans leurs conformations préférées.



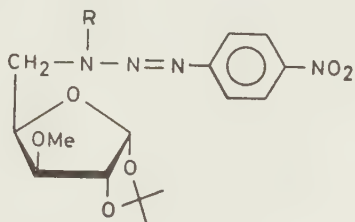
Conformations du groupement 1-acétyl-3-p-nitrophényl-triazéno de 46 (configuration α -D-allo) qui rendent compte des déplacements chimiques des protons du cycle furanique.



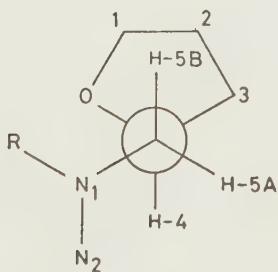
conformations préférées au niveau de la liaison C-3-N-1, ce qui rend le groupement acétyle responsable des déblindages observés (voir Fig. p.199). Pour le cas où la configuration du produit acétyle est gluco, vu la grande interaction stérique au niveau du groupement O-isopropylidène glycolyle, cette explication n'est plus plausible.

Dans les triazènes acétylés 49 et 50 les protons du reste glycosyle les plus proches du groupement 1-acétyl-3-p-nitrophényl triazéno, sont ceux d'un groupement méthylène dont la conformation par rapport au cycle glycosyle a pu être déterminée (voir § 3.4.5.). Dans le tableau 16 sont portés les déplacements chimiques et les constantes de couplage des protons des groupements méthylène de 49 et des 3-p-nitrophényl et 1-méthyl-3-p-nitrophényl triazènes ayant le même reste glycosyle. L'examen de ce tableau montre que l'un des protons du groupement méthylène, qui forme dans les trois produits le même angle dièdre moyen avec H-4 et qu'on a appelé H-5B est (H-4 et H-5B antiparallèles dans la conformation préférée) dans le produit 49 déblindé d'environ 1 ppm par rapport aux protons correspondants de 44 et 51, tandis que le déplacement chimique de H-5A n'est que très peu affecté par l'acétylation. On peut en conclure que la conformation préférée au niveau de la liaison C-5-N-1 est telle que le groupement acétyle reste du côté de H-5B et dans le plan de celui-ci. Cette conformation se montre aussi la plus favorable à l'examen de modèles moléculaires. Les protons H-5A de 49 et 51 ont le même déplacement chimique. L'angle de la liaison C-5-H-5A avec le plan du groupement triazéno n'étant pas très grand, on peut attribuer ceci au fait qu'aux températures indiquées dans le tableau, la conformation moyenne au niveau de la liaison N-1-N-2 est la même dans les deux composés. La valeur légèrement plus élevée du τ H-5A de 44 par rapport à ceux de 49 et 51, montrerait pour la même raison, que la conformation préférée au niveau de la double ou simple liaison N-1-N-2 place l'azote N-3 du côté opposé à H-5A, comme on peut le voir sur les schémas des pages suivantes.

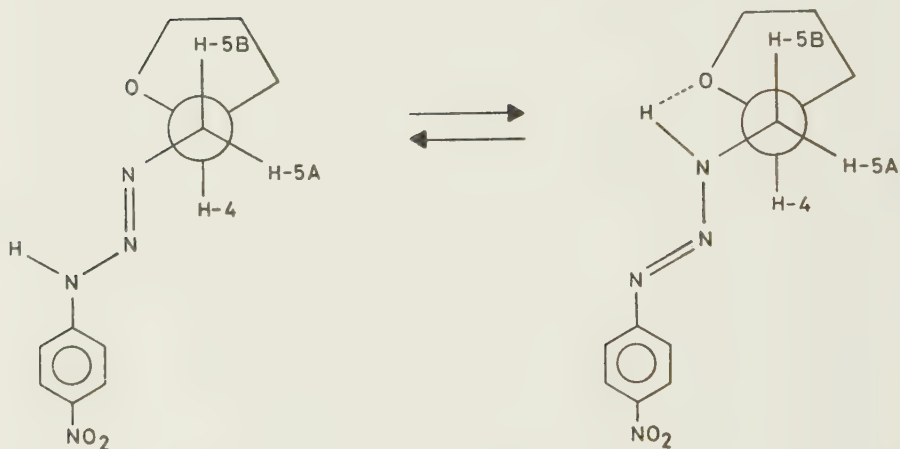
Tableau 16: Déplacements chimiques et constantes de couplage des protons H-5 des triazènes de structure:



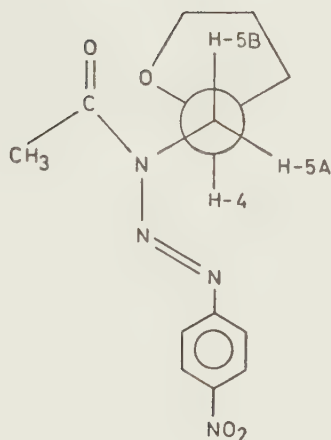
No du composé	T (°C)	R	τ H-5A	$J_{4,5A}$ (Hz)	τ H-5B	$J_{4,5B}$ (Hz)
44	100	H	5,89	5	6,16	7,2
49	35	Ac	5,77	3,4	5,20	7,4
51	90	Me	5,79	4,3	6,19	7,7



Pour le composé 50, bien que tous les déplacements chimiques et constantes de couplage de ses analogues non substitués et méthylés sur l'azote N-1 n'aient pas pu être déterminés, l'examen du tableau 20 (§ IV. 3.4.5.) montre qu'en ce qui concerne la conformation au niveau de la liaison C-6-N-1 ce composé présente un cas comparable à celui de 49.



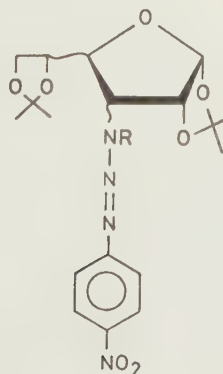
44 représenté dans la conformation préférée du groupement 3-p-nitrophényl-triazéno.



49 représenté dans la conformation s-trans-s-trans du groupement 1-acétyl-3-p-nitrophényl-triazéno.

IV. 3.4.5. Conformation du reste glycosyle des triazénosucres

En considérant la copule glucidique des triazènes on constate que les composés 40-43 et 46-48 constituent une série homogène, dans ce sens que leur reste glycosyle est un 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-pentofuranos-3-yle.



40 - 43 : R = H

46 - 48 : R = Ac

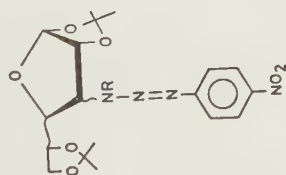
Les constantes de couplage des protons du cycle furanique de ces composés ont pu être déterminées dans la plupart des cas (tableau 17). Il est donc possible de déterminer la position de ces composés dans le cycle conformationnel de Stoddart [255], et il serait intéressant de comparer les conformations de ces triazénosucres avec celles d'autres furanoses analogues substitués en C-3.

Nous avons attribué une conformation moyenne privilégiée au cycle furanique de nos composés, en déterminant, sur un modèle moléculaire, les conformations qui rendent le mieux compte des angles dièdres calculés d'après les constantes de couplage $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ par la méthode de Karplus [156]. Les valeurs de ces constantes de couplage des angles dièdres calculés, ainsi que les conformations déterminées se trouvent dans le tableau 17. L'examen de ce tableau montre que, dans chaque série de configuration, l'acétylation du triazène n'a pratiquement pas d'effet sur la conformation du cycle furanique. Par contre la variation de conformation est significative d'une configuration à l'autre.

Dans le tableau 18 les constantes de couplage $J_{1,2}$, $J_{2,3}$, $J_{3,4}$ et les conformations attribuées à nos triazènes sont comparées à celles d'hexofuranoses et 3-O-acétyl-hexofuranoses analogues.

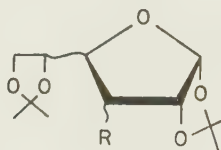
Hall et coll. [256] ont attribué aux 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-allofuranoses et α -D-glucufuranoses les conformations ${}^3T_4 \rightleftharpoons E_4 \rightleftharpoons {}^0T_4$ en se basant sur l'analogie des constantes de couplage de leurs composés avec celles de 3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose calculées par la méthode de DAERM. Bourgeois [195] ainsi que Heap et coll. [257] et Abraham et coll. [154], ont attribué la conformation 3T_2 à divers composés de configuration allo et gluco. La valeur de la constante $J_{1,2}$ de nos triazènes de configuration allo, est trop faible (3,4 Hz) pour les conformations ${}^3T_4 \rightleftharpoons E_4 \rightleftharpoons {}^0T_4$, et c'est la conformation 3T_2 qui rend mieux compte de toutes les constantes de couplage observées. En ce qui concerne le 3-p-nitrophényltriaazène de configuration gluco, ses constantes de couplage $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ n'ont pas pu être mesurées. Le triazène acétylé de cette configuration a une constante de couplage $J_{3,4}$ beaucoup plus élevée que celles des glucufuranoses analogues. Ceci correspond à une diminution de l'angle dièdre entre H-3 et H-4, et nous amène à proposer pour ce composé une conformation E_2 , imposée sûrement par l'encombrement stérique du groupement 1-acétyl-3-p-nitrophényltriaazéno.

TABLEAU 17 : Constantes de couplage et angles dièdres correspondants des triazènes de structure



No du composé	T°C	configuration	R	$J_{1,2}$ (Hz)	$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{3,4}$ (Hz)	$\emptyset$ $\begin{smallmatrix} H_1 \\ H_2 \end{smallmatrix}$ (deg.)	$\emptyset$ $\begin{smallmatrix} H_2 \\ H_3 \end{smallmatrix}$ (deg.)	$\emptyset$ $\begin{smallmatrix} H_3 \\ H_4 \end{smallmatrix}$ (deg.)	conformation
40	60	α -D-allo	H	3,4	4,8		51	40		$3T_2$
46	35	α -D-allo	Ac	3,4	4,2	9,6	51	46	167	$3T_2$
41	60	α -D-gulo	H	3,7						
42	35	α -D-gluc	H	3,8	0		48	80-100		
47	35	α -D-gluc	Ac	3,8	0	6,6	48	80-100	30	E_2
43	35	α -D-galacto	H	4,1	1,7	5,3	46	62	137	E_2 $E_{O^+} \rightarrow T_{O^+} \rightarrow E$
48	35	α -D-galacto	Ac	3,6	1,2	4,9	49	66	135	$E_{O^+} \rightarrow T_{O^+} \rightarrow E$

TABLEAU 18 : Constantes de couplage et conformations de furanohexoses de structure :



No	configuration	R	$J_{1,2}$ (Hz)	$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{3,4}$ (Hz)	conformation
40 46	α -D-allo	OH	3,73	5,01	8,66	${}^3T_{4+}E_{4+}{}^0T_4$ [256]
	α -D-allo	OAc	3,7	-	-	
	α -D-allo	N=NNHPhNO ₂	3,4	4,8	-	3T_2
	α -D-allo	NACN=NPhNO ₂	3,4	4,2	9,6	3T_2
42 47	α -D-gluco	OH	3,61	0,48	3,07	${}^3T_{4+}E_{4+}{}^0T_4$ [256]
	α -D-gluco	OAc	3,7	0,5	2,0	${}^3T_{4+}E_{4+}{}^0T_4$ [256]
	α -D-gluco	N=NNHPhNO ₂	3,7	-	-	
	α -D-gluco	NACN=NPhNO ₂	3,8	0	6,6	E_2
43 48	α -D-galacto	OH	3,85	1,13	4,15	$E_{0+}{}^1T_{0+}{}^1E$ [256]
	α -D-galacto	OAc	3,8	0,7	2,56	${}^1T_{0+}{}^1E_{+}{}^1T_2$ [256]
	α -D-galacto	N=NNHPhNO ₂	4,1	1,7	5,3	$E_{0+}{}^1T_{0+}{}^1E$
	α -D-galacto	NACN=NPhNO ₂	3,6	1,2	4,9	$E_{0+}{}^1T_{0+}{}^1E$

Aux dérivés 1,2:5,6-di-O-isopropylidènes de configuration galacto, Bourgeois [195] a attribué la conformation 1E . Hall et coll. [256], ont attribué les conformations $E_0 \rightleftharpoons {}^1T_0 \rightleftharpoons {}^1E$ au 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-galactofuranose et les conformations ${}^1T_0 \rightleftharpoons {}^1E \rightleftharpoons {}^1T_2$ à son dérivé 3-O-acétylé. A nos triazènes de configuration galacto, nous attribuons les conformations $E_0 \rightleftharpoons {}^1T_0 \rightleftharpoons {}^1E$, sans exclure la possibilité de la participation du conformère 1T_2 .

Les constantes de couplage des restes glycosyles des composés 44, 49 et 51 sont portées dans le tableau 19. Les constantes de couplage du cycle 1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranosyle montrent que ce dernier adopte la classique conformation 3T_2 [59], [154] (voir aussi II.2.2.4.1.). En ce qui concerne les constantes de couplage $J_{4,5a}$ et $J_{4,5b}$, on constate que l'une de ces deux constantes a toujours une valeur comprise entre 7 et 7,7 Hz et l'autre une valeur comprise entre 3,4 et 5,4 Hz. L'examen du tableau 16 (p.201) montre que le proton H-5 ayant la constante $J_{4,5}$ la plus petite a, dans tous les produits de cette série, un déplacement chimique très peu variable ($5,77 < \tau < 5,89$), tandis que le proton H-5 qui possède la plus grande constante $J_{4,5}$ a un déplacement chimique (τ) identique pour les produits 44 (R=H) et 51 (R=Me), mais diminuant d'environ 1 ppm pour R=Ac (49). Il est donc hautement probable que la petite constante de couplage appartienne dans tous les cas, au même proton que nous avons appelé H-5A. Il en est de même pour la grande constante qui doit correspondre à l'autre proton (H-5B) du groupement méthylène. On peut calculer approximativement la population de la conformation antiparallèle de H-5A ou de H-5B contribuant à la moyenne des conformations au niveau de la liaison C-4-C-5 d'après la relation suivante :

$$J_{4,5A} \text{ ou } J_{4,5B} = p_a J_a + (1-p_a) J_g$$

où les valeurs de J_a (antiparallèle) et J_g (gauche) sont calculées d'après Karplus [156].

$$J_a = 9 \text{ Hz}, \quad J_g = 1,85 \text{ Hz}$$

Ce calcul effectué à partir de $J_{4,5B}$ pour les composés 44, 49 et 51, nous indique que dans ces derniers la population de la conformation antiparallèle ($\angle \text{H-4}^{\text{H-5B}} = 180^\circ$) varie entre 70 et 80%. Cette conformation préférée du groupement méthylène, représentée dans la figure suivante, rend compte du déblindage de H-5B par le groupement acétyle dans le produit 49, place le groupement triazéno dans la position stériquement la plus favorable, et favorise (lorsque R=H) la formation d'une liaison hydrogène entre l'oxygène du cycle glycosyle et le N-H du tautomère B du triazène 44

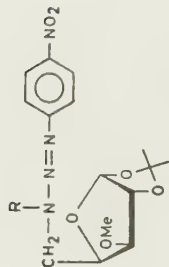
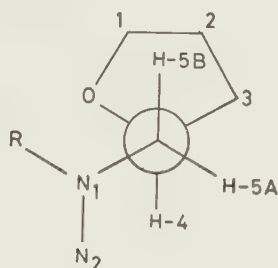


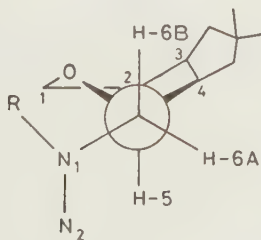
TABLEAU 19 : Constantes de couplages des triazènes

No du composé	solvant	T °C	R	$J_{1,2}$ (Hz)	$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{3,4}$ (Hz)	$J_{4,5a}$ (Hz)	$J_{4,5b}$ (Hz)	$J_{5a,5b}$ (Hz)
44	C_2Cl_4	100	H	3,7	0	3,5	5	7,2	13,9
44	C_2Cl_4 +DMSO $_d$ (5%)	100	H	3,6	0	3,6	5,4	7	14,1
49	$CDCl_3$	35	Ac	3,9	0	3,3	7,4	3,4	13,2
51	C_2Cl_4	90	Me	3,8	0	3,4	4,3	7,7	14,3

(voir aussi § IV 3.4.1 et § IV 3.4.4.)



Dans le tableau 20 on trouve les constantes de couplage du reste 6-désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranosyle des triazènes 45, 50, 52 et 53. Les constantes de couplage correspondants au cycle pyranique montrent que celui-ci se trouve dans la conformation 3S_5 , habituelle dans cette série [155], [59] (voir aussi § II.2.2.4.). Bien que toutes les constantes de couplage et déplacements chimiques des protons du groupement méthylène n'aient pas pu être déterminés, l'examen du tableau 20 suggère qu'on se trouve en présence d'un cas analogue à celui des composés 44, 49 et 51 (tableaux 16 et 19). Le calcul montre que la population de la conformation ayant H-5 et H-6A antiparallèle est de 97% dans le cas du composé 50. Le schéma ci-dessous montre la conformation préférée des triazènes 45, 50, 52 et 53 au niveau de la liaison C-5 - C-6.



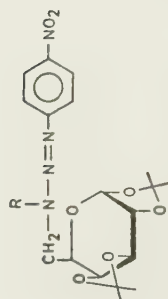


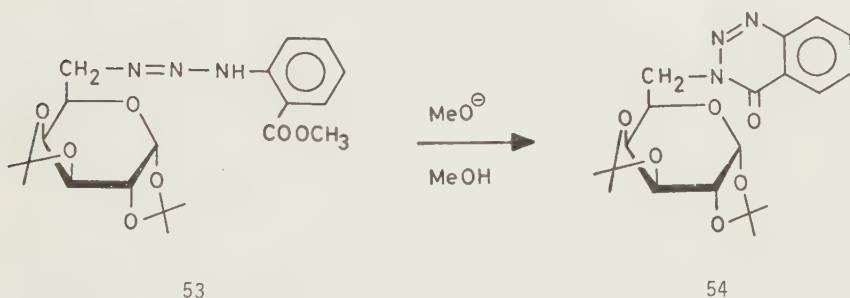
TABLEAU 20 : Constantes de couplage (en Hz) des triazènes
et des benzotriazines 54 et 55.

No du composé	R	T °C	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a, 6b}
45	H	55	4,9	2,3	7,7				
50	Ac	35	5	2,4	7,4		8,8	2,9	13
52	Me	100	5	2,4	7,5			8,8	14,7
53	H	35	5,1	2,2	7,7	1,6		.	
54		35	4,9	2,5	7,8		9,6		13,9
55		35	5	2,2	7,8				

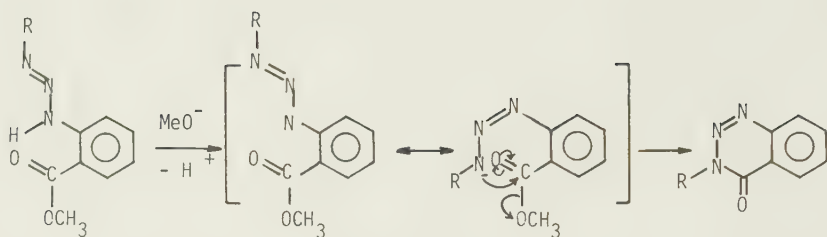
IV.4. SYNTHÈSE D'HOMO-N-NUCLEOSIDES INVERSES: les 3,4 DIHYDRO-4-OXO et 4-METHYLENE-1,2,3-BENZO [d]-TRIAZINES 54 et 55.

IV. 4.1. La benzotriazinone 54.

La benzotriazinone 54 est obtenue par l'action du méthylate de sodium sur le 3-o-méthoxycarbonyl-phényltriazené 53, dans le méthanol:



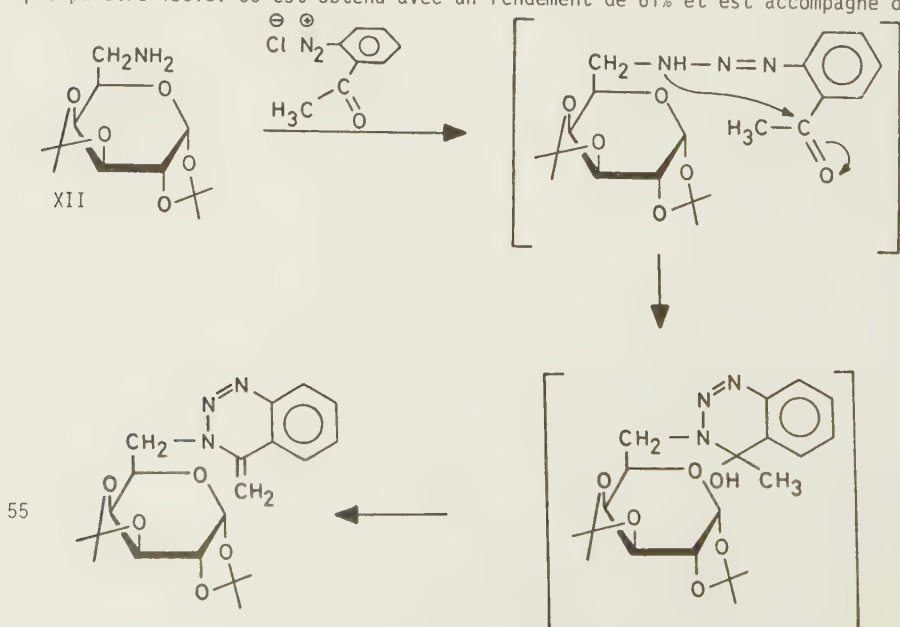
Les 1-alkyl-3-o-méthoxycarbonyltriazenes sont en général des composés instables qui se transforment spontanément en milieu acide ou en présence d'alumine en benzotriazinones correspondantes [227]. Le triazène 53 est stable et, en présence d'alumine, ne se transforme que partiellement au produit 54. Sous l'action du méthylate de sodium dans le méthanol, la réaction est instantanée et quantitative et s'effectue probablement, par une coordination hétérolyse, après l'arrachement du proton N-H par l'anion méthylate:



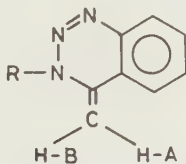
la benzotriazinone 54 est un produit stable et cristallin, ses caractéristiques spectroscopiques sont en accord avec la structure 54 et son reste glycosyle conserve la conformation 3S_5 qui lui est habituelle (voir tableau 20, § IV.3.4.5.).

IV.4.2. La 4-méthylène-benzotriazine 55

La 4-méthylène-benzotriazine 55 est synthétisée par la réaction de l'o-amino-acétophénone diazotée sur l'aminosucrose XII. Contrairement aux cas où cette réaction a été effectuée sur des amines aliphatiques [228], le triazène intermédiaire n'a pas pu être isolé. 55 est obtenu avec un rendement de 61% et est accompagné d'un



sous-produit rouge (10% du produit principal) qui n'a pas pu être identifié. Le produit 55 a des caractéristiques spectroscopiques conformes à celles attendues d'une 3-alkyl-4-méthylène-benzotriazine [228]. La double liaison exocyclique absorbe en infrarouge à 1625 cm^{-1} et en RMN, les signaux des protons vinyliques apparaissent à τ 5,54 et 6,0, le plus déblindé appartenant au proton H-A



qui subit l'effet déblindant du cycle benzénique. La constante de couplage est de 2,9 Hz entre ces protons vinyliques. Le cycle galactopyranosyle de 55 conserve dans ce cas aussi sa conformation 3S_5 (voir tableau 20, § IV.3.4.5.).

CHAPITRE IV

PARTIE EXPERIMENTALE

3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-(3-p-nitrophényltriazéno)- α -D-allofuranose (40).

A une solution de 518 mg (2 mmoles) du 3-amino-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-allofuranose [215], [216], [217] dans 10 ml d'eau, on ajoute goutte à goutte à 0° C une solution préalablement filtrée de 710,4 mg (3 mmoles) de tétrafluoroborate de p-nitrobenzènediazonium [218] dans 40 ml d'eau. On filtre le précipité obtenu et on ajoute à la solution mère goutte à goutte du NaOH 10% jusqu'à l'obtention d'un nouveau précipité qui est aussi filtré. On dissout les précipités réunis dans 50 ml d'éther. La solution étherée séchée sur MgSO_4 et évaporée abandonne un résidu qui soumis à une ccp (solv. E) fournit 336 mg (41%) de 40. L'échantillon analytique est obtenu après une deuxième ccp, par recristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole.

Pf : 113,9-115,3°

$[\alpha]_D^{23}$: + 185° (C=0,84 CHCl_3)

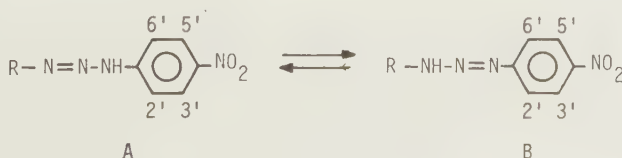
ccm : R_F 0,35 (solvant E)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 207,5 (6900), 236 (5630), 351 (17180).

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3345 et 3260 (NH), 1590 et 1482 (Ar), 1510 et 1342 (NO_2), 1390 et 1380 cm^{-1} (CMe_2).
1342, 1020, 1220, 1100, 1202, 855, 1155, 1170, 1390, 1380.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) :

à 35° C le spectre de RMN est mal résolu. La résolution s'améliore à haute température (60° C). A basse température (-40° C) on distingue les signaux correspondants aux deux tautomères. La température de coalescence se situe vers 20° C. A 35° C le NH n'est pas visible dans le spectre de RMN. A -40° on distingue le NH de la forme la plus abondante (forme A) à τ 0,30.



à 60°C τ 1,20 (s très aplati 1p, NH), 1,72, 1,82 2,53 et 2,63 (système AA' BB', 4p, Ar), 4,06 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,4 Hz, H-1), 5,15 (dd, 1p, $J_{2,3}$ 4,8 Hz, H-2), 5,4-6,15 (m, 5p, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b), 8,38, 8,56, 8,63 et 8,66 (4s, 4x3p, CMe₂).

Dans le tableau suivant sont portés les déplacements chimiques des protons aryles des deux formes tautomériques A et B à différentes températures.

t °C	- 40	- 20	35	50	60
H-3' et H-5' (A et B) τ	1,78	1,78	1,78	1,78	1,78
H-2' et H-6' (A) τ	2,78	2,74	2,6	2,59	2,59
H-2' et H-6' (B) τ	2,42	2,44			

sm : 149 (100), 167 (52), 57 (30), 43 (24), 71 (24), 279 (24), 101 (23), 70 (18), 113 (18), 65 (16), 138 (15), 393 (M.⁺ - Me) (9), 213 (5), 350 (4), 408 (M.⁺) (1).

analyse : Calc. pour C₁₈ H₂₄ O₇ N₄ (408,41) :

C, 52,94 ; H, 5,92 ; N, 13,72 ;

Trouvé : C, 52,88 ; H, 6,07 ; N, 13,76.

3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3(3-p-nitrophényltriazeno)- α -D-gulo-furanose (41).

518 mg (2 mmoles) du 3-amino-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-gulo-furanose [219] sont traités comme pour la préparation de 40. Après purification par une ccp (solvant D), on obtient 45 mg (6%) de 41. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans l'éther isopropylique.

Pf : 146,0-147,9°

ccm : R_F 0,55 (solvant D)

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3303 (NH), 1599(Ar), 1510 et 1328 (NO_2), 1385 et 1372 cm^{-1} (CMe_2).

1328, 1118, 1249, 1599, 1510, 1163, 850, 1036, 1140, 1220.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) :

à 35° C le spectre de RMN est mal résolu. La résolution s'améliore à haute température (60° C). A basse température (-50° C) on distingue les signaux correspondants aux deux tautomères. La température de coalescence est environ 20° C.

A 35° C le NH est très aplati, à -50° C les NH se trouvent à τ -0,11 (forme A) et 1,08 avec $J_{3,\text{NH}} = 1,6$ Hz (forme B) (voir p. 215), à 60° C τ 0,97 (s él., 1p, NH), 1,75, 1,86, 2,53 et 2,63 (système AA' BB', 4p, Ar), 4,13 (d, 1p, $J_{1,2} 3,7$ Hz, H-1), 5,15-6,8 (plusieurs m, 6p, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b), 8,32, 8,57 et 8,62 (3s, 2x3p, 1x6p, CMe_2) :

Dans le tableau suivant sont portés les déplacements chimiques des protons aryles des deux formes tautomériques A et B à différentes températures.

$t^\circ \text{C}$	- 50	- 30	- 10	0	45	55	60
H-3' et H-5' (A et B) τ	1,72	1,74	1,76	1,77	1,79	1,80	1,81
H-2' et H-6' (A) τ	2,71	2,72	2,71	2,72	2,59	2,59	2,58
H-2' et H-6' (B) τ	2,43	2,44	2,43	2,47			

sm : 101 (100), 108 (39), 138 (28), 43 (26), 73 (20), 65 (17), 92 (15),
122 (15), 213 (15), 97 (13), ... 227 (4,8), ... 365 (0,48), ...
307 (0,46), ... 350 (0,44), ... 380 (0,41) ... 322 (0,37), ...
393 ($M^+ - Me$) (0,30), ... 408 (M^+) (0,26).

analyse : Calc. pour $C_{18}H_{24}O_7N_4$ (408,41) :
C, 52,94 ; H, 5,92 ; N, 13,72 ;
Trouvé : C, 53,05 ; H, 5,85 ; N, 13,90.

3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-(3-p-nitrophényl)triazéno)- α -D-
glucofuranose (42).

1,036 g (4 mmoles) du 3-amino-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-
glucofuranose [220] sont traités comme pour la préparation de 40. Après
purification par une ccp (solvant E) on obtient 715 mg (44%) de 42.

sirop

$[\alpha]_D^{27}$: - 22,9° (C=0,7 $CHCl_3$)

ccm : R_F 0,50 (solvant E)

uv : λ_{max}^{EtOH} 208 (8690), 236 (7100), 275,5 (4750), 349,5 (19500).

ir : ν_{max}^{film} 3195 (NH), 1597 (Ar), 1505 et 1333 (NO_2),
1373 cm^{-1} (CMe_2).

1333, 1070, 1252, 1155, 840, 1110, 1012, 1215, 1505, 1597.

rmn : ($CDCl_3$, 90 MHz): τ 0,22 (s él., 1p, NH), 1,78, 1,88, 2,75 et 2,85
(système AA' BB', 4p, Ar), 4,03 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,8 Hz, H-1), 5,34
(d, 1p, H-2), 5,50-6 (m, 5p, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b) 8,41, 8,54,
8,64 et 8,71 (4s, 4x3p, CMe_2).

sm : 43 (100), 41 (41), 57 (41), 101 (39), 45 (33), 85 (29), 65 (28),
59 (27), 55 (24), 71 (21), ... 138 (17), ... 213 (8), ... 227 (4),
... 322 (2), 335 (2), (393) ($M^+ - Me$) (2), ... 350 (1,7), ... (408)
($M^+ - Me$) (0,8).

analyse : Calc. pour $C_{18}H_{24}O_7N_4$ (408,41) :

C, 52,94 ; H, 5,92 ; N, 13,72 ;

Trouvé : C, 53,28 ; H, 6,06 ; N, 13,56.

3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-(3-p-nitrophényltriazéno)- α -D-galactofuranose (43).

518 mg (2 mmoles) du 3-amino-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-galactofuranose [219] sont traités comme pour la préparation de 40. Après purification par une ccp (solvant E) on obtient 470 mg (57%) de 43.

sirop

$[\alpha]_D^{23}$: + 41,42° (C=0,84 $CHCl_3$)

ccm : R_F 0,25 (solvant E)

uv : λ_{max}^{EtOH} 207,5 (8970), 230,5 (7180), 272 (4600), 349 (21540).

ir : ν_{max}^{KBr} 3210 (NH), 1595 (Ar), 1503 et 1330 (NO_2), 1377 (CMe_2).
1330, 1155, 1250, 1075, 1110, 1215, 845, 1377, 1503, 1595.

rmn : ($CDCl_3$, 90 MHz): τ 0,41 (s él., 1p, NH), 1,75, 1,85 2,71 et 2,81 (système AA' BB', 4p, Ar), 4,04 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,1 Hz, H-1), 5,25 (dd, 1p, $J_{2,3}$ 1,7 Hz, H-2), 5,57 (q, 1p, $J_{4,5} \sim J_{5,6a} \sim J_{5,6b} \sim 6,7$ Hz, H-5), 5,75 (d él., 1p, $J_{3,4} \sim 5,3$ Hz, H-3), 5,81 (dd, 1p, H-4), 5,84 (dd, 1p, $J_{6a, 6b}$ 8,4 Hz, H-6a), 6,23 (dd, 1p, H-6b), 8,36, 8,56 et 8,62 (3s, 2x3p, 1x6p, CMe_2).

sm : 101 (100), 138 (93), 149 (90), 213 (65), 167 (55), 43 (48), 127 (45), 122 (40), 279 (40), 150 (38), ... 185 (25), ... 393 ($M^+ - Me$) (15), ... 380 (4), ... 322 (3), 345 (3), 365 (3), 394 (3), ... 350 (1,3), ... 408 (M^+) (0,5).

analyse : Calc. pour $C_{18}H_{24}O_7N_4$ (408,41) :

C, 52,94 ; H, 5,92 ; N, 13,72 ;

Trouvé : C, 53,12 ; H, 5,91 ; N, 13,80.

5-Désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-5-(3-p-nitrophényltriazéno)- α -D-xylofuranose (44).

609 mg (3 mmoles) du 5-amino-5-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylofuranose [217] sont traités comme pour la préparation de 40. On obtient après purification sur colonne d'alumine neutre (solvant D) 570 mg (54%) de 44.

solide amorphe

$[\alpha]_D^{26}$: - 34,95° (C=1,05 CHCl₃)

ccm : R_F 0,30 (solvant E)

uv : 208 (8460), 234,5 (8100), 348,5 (21000).

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3250 (NH), 1597 (Ar), 1505 et 1331 (NO₂), 1373 cm⁻¹ (CMe₂).
1331, 1108, 1077, 1160, 1015, 1505, 1597, 1252, 840, 1215.

rmn : (C₂Cl₄, 90 MHz) :

A 35° C le spectre de RMN est mal résolu. La résolution est bonne à haute température (100° C). A basse température (- 30° C) on distingue les signaux correspondant aux deux tautomères (voir p. 215). La température de coalescence est environ 40° C. A - 30° C les NH des deux tautomères absorbent à τ = 0,6 (forme A) et 1,0 (forme B).

A 100° C : τ 1,28 (s él., 1p, NH), 1,84, 1,94, 2,63 et 2,73 (système AA' BB', 4p, Ar), 4,17 (d, 1p, J_{1,2} 3,7 Hz, H-1), 5,49 (d, 1p, H-2), 5,53 (m, 1p, J_{3,4} 3,5 Hz, J_{4,5a} 5 Hz, J_{4,5b} 7,2 Hz, H-4), 5,89 (dd, 1p, J_{5a, 5b} 13,9 Hz, H-5a), 6,16 (dd, 1p, H-5b), 6,29 (d, 1p, H-3), 6,60 (s, 3p, OMe), 8,58 et 8,72 (2s, 2x3p, CMe₂).

Dans le tableau suivant sont portés les déplacements chimiques des protons aryles des deux formes tautomères A et B (voir p. 215) à quelques unes des différentes températures où le spectre a été enregistré :

$t^{\circ} \text{C}$	- 30	- 20	- 10	0	70	80	100
H-3' et H-5' (A) τ	1,92	1,92	1,92	1,92	1,89	1,89	1,89
H-3' et H-5' (B) τ	1,89	1,82	1,88	1,88			
H-2' et H-6' (A) τ	2,81	2,8	2,76	2,80	2,68	2,68	2,68
H-2' et H-6' (B) τ	2,52	2,51	2,51	2,55			

sm : 138 (100), 128 (74), 127 (35), 65 (25), 85 (25), 92 (22), 70 (17),
171 (16), 186 (14), 139 (12), ... 220 (0,4), ... 337 ($M^+ - \text{Me}$) (0,25),
... 352 (M^+) (0,22).

analyse : Calc. pour $C_{15} H_{20} O_6 N_4$ (352,35) :
C, 51,13 ; H, 5,72 ; N, 15,90 ;
Trouvé : C, 51,23 ; H, 5,80 ; N, 15,98.

6-Désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-(3-p-nitrophényltriazeno)- α -D-galactopyranose (45).

518 mg (2 mmoles) du 6-amino-6-désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose [217], [2217], [2227] sont traités comme pour la préparation de 40. Le produit brut de la réaction est pur et correspond à 453 mg (55%) de 45 .

solide amorphe

$[\alpha]_D^{21}$: - 80,4 $^{\circ}$ (C=1,26 CHCl_3)

cm : R_F 0,55 (solvant E)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 207 (9000), 235,5 (7320), 268 (3240), 353 (19150).

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3380 (NH), 1600 (Ar), 1512 et 1338 (NO_2), 1383 cm^{-1} (CMe_2).
1338, 1070, 1110, 1215, 1259, 1512, 1169, 1383, 1600.

rmn : (CDCl_3 , 90 MHz) :

A 35°C le spectre de RMN est mal résolu. La résolution est bonne à haute température (55°C). A basse température (-40°) on distingue les signaux correspondant aux deux tautomères (voir p.). La température de coalescence est environ 30°C . A 35°C et à plus hautes températures le signal du NH est très aplati et c'est seulement par l'intégral du signal qu'on peut se rendre compte de sa présence. A -40°C les NH des deux tautomères absorbent à τ 0,28 (forme A) et 1,16 (forme B).

A 55°C : τ 1,2-1,5 (courbe aplatie, 1p, NH), 1,77, 1,87, 2,56 et 2,66 (système AA'BB', 4p, Ar), 4,45 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,9 Hz, H-1), 5,33 (dd, 1p, $J_{2,3}$ 2,3 Hz, $J_{3,4}$ 7,7 Hz, H-3), 5,67 (dd, 1p, H-2), 5,67-6,35 (m, 4p, H-4, H-5, H-6a, H-6b), 8,50, 8,61 et 8,66 (3s, 1x6p, 2x3p, CMe_2).

Dans le tableau suivant sont portés les déplacements chimiques des protons aryles des deux formes tautomères A et B (voir p. 215) à différentes températures.

$t^\circ \text{C}$	- 40	- 20	35	45	50	55
H-3' et H-5' (A et B) τ	1,81	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82
H-2' et H-6' (A) τ	2,80	2,78	2,63	2,62	2,62	2,61
H-2' et H-6' (B) τ	2,51	2,51				

sm : 169 (100), 43 (48), 138 (42), 184 (41), 65 (35), 108 (34), 127 (26),
59 (24), 85 (24), 97 (24), ... 227 (15), ... 380 (1,4), ... 408
(M^+) (0,7), ... 365 (0,5), ... 393 (M^+-Me) (0,4), ... 350 (0,3).

analyse : Calc. pour $C_{18}H_{24}O_7N_4$ (408,41) :

C, 52,94 ; H, 5,92 ; N, 13,72 ;

Trouvé : C, 52,99 ; H, 6,11 ; N, 13,82.

3-(1-Acétyl-3-p-nitrophényltriazéno)-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-
α-D-allofuranose (46).

A une solution de 600 mg (1,47 mmole) de 40 dans 30 ml de triéthylamine on ajoute 15 ml d'anhydride acétique et on agite la solution. Après 2 h on verse le mélange réactionnel sur 30 g de glace et on agite pendant 10 min. Le mélange est ensuite extrait au chloroforme (3 x 20 ml) et la solution chloroformique lavée à l'eau (10 ml), séchée sur $MgSO_4$ est évaporée. On obtient après purification par une ccp (solvant E) 450 mg (68%) de 46.

sirop

$[\alpha]_D^{25}$: + 250° (C=1,4 $CHCl_3$)

ccm : R_F 0,40 (solvant E)

uv : λ_{max}^{EtOH} 218 (10650), 312,5 (20080).

ir : ν_{max}^{KBr} 1717 (amide I), 1605 (faible) et 1590 (faible) (Ar),
1465 (Ar-N), 1518 et 1340 (NO_2), 1370 cm^{-1} (CMe_2).
1340, 1155, 1062, 1100, 1370, 1020, 1213, 843, 965, 1465.

rmn : ($CDCl_3$, 90 MHz) : τ 1,61, 1,71, 2,22 et 2,32 (système AA'BB',
4p, Ar), 4,07 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,4 Hz, H-1), 4,23 (dd, 1p, $J_{3,4}$
9,6 Hz, $J_{4,5}$ 4,6 Hz, H-4), 4,97 (dd, 1p, $J_{2,3}$ 4,2 Hz, H-3), 5,19
(dd, 1p, H-2), 5,72 (m, 1p, $J_{5,6a}$ 6,6 Hz, $J_{5,6b}$ 5,7 Hz, H-5), 5,91
(dd, 1p, $J_{6a, 6b}$ 8,3 Hz, H-6a), 6,15 (dd, 1p, H-6b), 7,40 (s, 3p,
 $COCH_3$), 8,45 et 8,73 (2s, 1x3p, 1x9p, CMe_2).

sm : 101 (100), 43 (86), 213 (82), 73 (31), 169 (29), 150 (27), 59 (20),
109 (18), 122 (16), 138 (16), ... 287 (9,2), ... 227 (8,2), ... 229
(7,8), ... 291 (3,5), 333 (3,5), ... 286 (3), ... 435 (M.⁺-Me) (1,2),
... 349 (1), ... 393 (0,8), ... 347 (0,6), ... 288 (0,5), ... 450
(M.⁺) (0,2).

analyse : Calc. pour C₂₀ H₂₆ O₈ N₄ (450,45) :
C, 53,33 ; H, 5,82 ; N, 12,44 ;
Trouvé : C, 53,57 ; H, 6,07 ; N, 12,30.

3-(1-Acétyl-3-p-nitrophényltriazéno)-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-
α-D-glucofuranose (47).

140 mg (0,34 mmole) de 42 sont traités comme pour la préparation de 46 (durée de la réaction 6 h). On obtient après purification par une ccp (solvant E), 77 mg (50%) de 47. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole.

Pf : 128,9-130,2°

α_D^{25} : - 82,1° (C=0,8 CHCl₃)

ccm : R_F 0,40 (solvant E)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 217,5 (8070) ; 310 (13860)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1720 (amide I), 1605 (faible) et 1591 (faible) (Ar), 1465
(Ar-N), 1520 et 1351 (NO₂), 1369 cm⁻¹ (CMe₂).
1165, 1351, 1222, 1060, 1087, 957, 862, 1369, 1005, 1102.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) : τ 1,62, 1,72, 2,26 et 2,36 (système AA'BB', 4p,
Ar), 3,76 (d, 1p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1), 4,06 (d él., 1p, J_{3,4} 6,6 Hz,
H-3), 4,98 (d, 1p, H-2), 5,56 (dd, 1p, J_{4,5} 8,3 Hz, H-4), 5,73-6,11
(m, 2p, H-6a, H-6b), 6,25 (m, 1p, H-5), 7,42 (s, 3p, COCH₃), 8,42,
8,67 et 8,80 (3s, 1x3p, 1x6p, 1x3p, CMe₂).

sm : 150 (100), 101 (91), 120 (70), 43 (65), 109 (27), 138 (27), 213 (20),
59 (16), 242 (15), 180 (12), 227 (9), 392 (8), ... 271 (3), ...
300 (2), 307 (2), 350 (2), ... 435 (M.⁺-Me) (1,8), ... 450 (M.⁺) (1,7).

analyse : Calc. pour C₂₀ H₂₆ O₈ N₄ (450,45) :

C, 53,33 ; H, 5,82 ; N, 12,44 ;

Trouvé : C, 53,40 ; H, 5,93 ; N, 12,50.

3-(-Acétyl-3-p-nitrophényltriazeno)-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-galactofuranose (48).

171 mg (0,42 mmole) de 43 sont traités comme pour la préparation de 46 (durée de la réaction 1 h). On obtient après recristallisation du produit dans l'éthanol 150 mg (78%) de 48 sous forme d'aiguilles de couleur jaune pale.

Pf : 159,8-160,3°

$[\alpha]_D^{24,5}$: + 98,9° (C=1,0 CHCl₃)

ccm : R_F 0,52 (solvant E)

uv : λ_{max}^{EtOH} 210 (9190), 306 (13550)

ir : ν_{max}^{KBr} 1712 (amide I), 1604 (faible) et 1591 (faible) (Ar),
1465 (Ar-N), 1525 et 1345 (NO₂), 1380 et 1370 cm⁻¹ (CMe₂).
1170, 1345, 1032, 1150, 1062, 1465, 1380, 1120, 1370, 1712.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) : τ 1,63, 1,73, 2,21 et 2,31 (système AA'BB',
4p, Ar), 3,78 (d, 1p, J_{1,2} 3,6 Hz, H-1), 4,32 (d él., 1p, J_{2,3}
1,2 Hz, J_{3,4} 4,9 Hz, H-3), 5,14 (dd, 1p, H-2), 5,75 (m, 2p, H-4,
H-5), 5,97 (t él., 1p, J_{5,6a} ~ 5,2 Hz, J_{6a,6b} ~ 6,7 Hz, H-6a),
6,33 (dd, 1p, J_{5,6b} 8,1 Hz, H-6b), 7,41 (s, 3p, COCH₃), 8,36 et
8,65 (2s, 1x3p, 1x9p, CMe₂).

sm : 122 (100), 101 (83), 150 (80), 43 (21), 138 (13), 109 (9), 85 (8),
128 (8), 213 (8), 59 (7), 180 (3), 333 (3), 349 (3), ...
307 (2), 435 (M.⁺-Me) (2), ... 227 (1,3), 291 (1,3), ... 242 (1),
... 300 (0,4), 450 (M.⁺) (0,2).

analyse : Calc. pour $C_{20}H_{26}O_8N_4$ (450,45) :

C, 53,33 ; H, 5,82 ; N, 12,44 ;

Trouvé : C, 53,38 ; H, 6,01 ; N, 12,43.

5-(1-Acétyl-3-p-nitrophényltriazeno)-5-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-

0-méthyl- α -D-xylofuranose (49).

180 mg (0,51 mmole) de 44 sont traités comme pour la préparation de 46 (durée de la réaction 2 h). On obtient après purification par une ccp (solvant éther-hexane 3:1) 121 mg (60%) de 49. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans l'éthanol sous forme de cristaux jaunes.

Pf : 58,8 - 59,0°

$[\alpha]_D^{24}$: + 14,9° (C=0,9 $CHCl_3$)

ccm : R_F 0,42 (solvant E)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 218 (9260), 310,5 (16730).

ir : $\nu_{\max}^{KBr}$ 1705 (amide I), 1590 (Ar), 1465 (Ar-N ou CH_2), 1525 et 1343 (NO_2), 1375 cm^{-1} (CMe_2).
1343, 1154, 1080, 1107, 1375, 1025, 1135, 1000, 1465, 853.

rmn : ($CDCl_3$, 90 MHz) : τ 1,67, 1,77, 2,27 et 2,37 (système AA'BB', 4p, Ar), 4,12 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,9 Hz, H-1), 5,20 (dd, 1p, $J_{4,5a}$ 7,4 Hz, $J_{5a, 5b}$ 13,2 Hz, H-5a), 5,43 (d, 1p, H-2), 5,54 (m, 1p, $J_{3,4}$ 3,3 Hz, $J_{4,5b}$ 3,4 Hz, H-4), 5,77 (dd, 1p, H-5b), 6,27 (d, 1p, H-3), 6,53 (s, 3p, OCH_3), 7,42 (s, 3p, $COCH_3$), 8,59 et 8,71 (2s, 2x3p, CMe_2).

sm : 122 (100), 150 (73), 87 (60), 43 (46), 125 (44), 126 (33), 71 (24), 59 (22), 85 (16), 186 (16), ... 218 (9), ... 219 (7), 249 (7), ... 265 (5), ... 276 (3), 307 (3), 323 (3), ... 379 ($M^+ - Me$) (1,7), 394 (M^+) (1,7), ... 333 (1,3).

analyse : Calc. pour $C_{17}H_{22}O_7N_4$ (394,39) :

C, 51,77 ; H, 5,62 ; N, 14,21 ;

Trouvé : C, 51,90 ; H, 5,77 ; N, 14,13.

6-(1-Acétyl-3-p-nitrophényltriazéno)-6-désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose (50).

200 mg (0,49 mmole) de 45 sont traités comme pour la préparation de 46 (durée de la réaction 3 h). On obtient après recristallisation du produit dans l'éthanol 135 mg (61%) de 50.

Pf : 171,7-172,2°

$[\alpha]_D^{25}$: + 14,4° (C=1,1 $CHCl_3$)

ccm : R_F 0,57 (solvant E)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 215 (9883), 310,5 (16860).

ir : $\nu_{\max}^{KBr}$ 1711 (amide I), 1610 (faible) et 1590 (faible) (Ar), 1465 (Ar-N ou CH_2), 1520 et 1343 (NO_2), 1377 cm^{-1} (CMe_2).

rmn : (90 MHz, $CDCl_3$) : τ 1,67, 1,77, 2,28 et 2,38 (système AA'BB', 4p, Ar), 4,58 (d, 1p, $J_{1,2}$ 5 Hz, H-1), 5,09 (dd, 1p, $J_{5,6a}$ 8,8 Hz, $J_{6a,6b}$ 13 Hz, H-6a), 5,40 (dd, 1p, $J_{2,3}$ 2,4 Hz, $J_{3,4}$ 7,4 Hz, H-3), 5,75 (dd, 1p, H-2), 5,66-5,90 (m, 2p, H-4, H-5), 5,98 (dd, 1p, $J_{5,6b}$ 2,9 Hz, H-6b), 7,42 (s, 3p, $COCH_3$), 8,47, 8,63 et 8,73 (3s, 2x3p, 1x6p, CMe_2).

sm : 150 (100), 122 (79), 85 (47), 43 (43), 71 (24), 100 (24), 59 (23), 184 (23), 169 (20), 435 (M^+-Me) (20), ... 242 (13), ... 450 (M^+) (7), ... 200 (6), 227 (6), ... 224 (4), ... 393 (2,6), ... 263 (2,3), ... 275 (2), 305 (2), 321 (2), 333 (2).

analyse : Calc. pour $C_{20}H_{26}O_8N_4$ (450,45) :

C, 53,33 ; H, 5,82 ; N, 12,44 ;

Trouvé : C, 53,28 ; H, 6,01 ; N, 12,43.

5-Désoxy-1,2-O-isopropylidène-5-(1-méthyl-3-p-nitrophényltriazeno)

-3-O-méthyl- α -D-xylofuranose (51).

434 mg (2 mmoles) du 5-désoxy-1,2-O-isopropylidène-5-méthylamino-3-O-méthyl- α -D-xylofuranose [264] sont traités comme pour la préparation de 40. Le produit brut est constitué de 600 mg (82%) de 51.

L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans l'éther isopropylique.

Pf : 107,1-108,2°

$[\alpha]_D^{25}$: 22,95° (C= 0,9 CHCl₃)

ccm : R_F 0,40 (solvant E) .

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 204,5 (9820), 237 (8640), 270 (3660), 360 (24000)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1600 et 1588 (Ar), 1508 et 1324 (NO₂), 1467 (Ar-N ou CH₂), 1422 (N=N), 1365 cm⁻¹ (CMe₂).

rmn : (C₂Cl₄, 90 MHz) :

A 35° C le spectre de RMN est mal résolu. La résolution est bonne à haute température (90° C). A basse température (-30° C) on distingue les deux rotamères dont les NMe absorbent à τ 6,39 et 6,70. La température de coalescence des signaux du NMe est environ 65° C.

A 90° C : τ 1,91, 2,01, 2,57 et 2,67 (système AA'BB', 4p, Ar), 4,19 (d, 1p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1), 5,51 (d, 1p, H-2), 5,61 (m, 1p, J_{3,4} 3,4 Hz, J_{4,5a} 4,3 Hz, J_{4,5b} 7,7 Hz, H-4), 5,79 (dd, 1p, J_{5a,5b} 14,3 Hz, H-5a), 6,19 (dd, 1p, H-5b), 6,32 (d, 1p, H-3), 6,61 (s, 3p, OMe), 6,64 (s, 3p, NMe), 8,62 et 8,74 (2s, 2x3p, CMe₂).

sm : 122 (100), 150 (65), 87 (34), 127 (27), 84 (23), 128 (20), 323 (20), 75 (16), 76 (16), 86 (16), 351 (M.⁺-Me) (13), 366 (M.⁺) (12), 265 (9).

analyse : Calc. pour C₁₆ H₂₂ O₆ N₄ (366,38) :

C, 52,45 ; H, 6,05 ; N, 15,29 ;

Trouvé : C, 52,28 ; H, 5,96 ; N, 15,35 .

6-Désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-(1-méthyl-3-p-nitrophényltriazeno)-
-α-D-galactopyranose (52).

250,6 mg (0,92 mmole) du 6-désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-méthylamino-
α-D-galactopyranose [264] sont traités comme pour la préparation de 40.
Le produit brut est constitué de 350 mg (90%) de 52. L'échantillon analytique
est obtenu par recristallisation dans l'éther isopropylique.

- Pf. : 89,4-90,0°
- $[\alpha]_D^{22}$: 71° (C=1,0 CHCl₃)
- ccm : R_F 0,70 (solvant E)
- uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 205,4 (10000), 237,8 (8600), 272,5 (3660), 362,5 (24000).
- ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1604 (faible) et 1588 (Ar), 1514 et 1321 (NO₂), 1470,
1452 (Ar-N et/ou CH₂), 1425 (-N=N-), 1378 cm⁻¹ (CMe₂).
1321, 1070, 1083, 1378, 1524, 1100, 862, 1170, 1005, 992.
- rmn : (C₂Cl₄, 90 MHz) :
A 35° C le spectre de RMN est mal résolu. La résolution est bonne
à haute température (100° C). A basse température on distingue les
deux rotamères. Les déplacements chimiques des signaux correspondant
aux NMe sont à basse température (-40° C) :
τ 6,35 et 6,70. Ces signaux coalescent à 60° C. Les protons H-2' et
H-6' du groupement aryle des deux rotamères absorbent à τ 2,57 et 2,61
(-40° C) et leur coalescence se situe vers 35° C.
A 100° C : τ 1,89, 1,99, 2,57 et 2,67 (système AA'BB', 4p, Ar),
4,58 (d, 1p, J_{1,2} 5 Hz, H-1), 5,46 (dd, 1p, J_{2,3} 2,4 Hz, J_{3,4}
7,5 Hz, H-3), 5,80 (dd, 1p, H-2), 5,75-6,38 (m, système d'ordre
supérieur, 4p, H-4, H-5, H-6a, H-6b) (H-6b se situe à environ 6,23,
J_{5,6b} ~ 8,8 Hz, J_{6a,6b} ~ 14,7 Hz), 6,61 (s, 3p, NMe), 8,56, 8,68 et
8,77 (3s, 1x3p, 1x6p, 1x3p, CMe₂).
- sm : 150 (100), 122 (83), 407 (M.⁺-Me) (41), 422 (M.⁺) (24), 169 (21),
184 (20), 242 (16), 379 (13), 408 (10), 227 (9).

analyse : Calc. pour $C_{19}H_{26}O_7N_4$ (422,44)

C, 54,02 ; H, 6,20 ; N, 13,26 ;

Trouvé : C, 54,11 ; H, 6,24 ; N, 13,21.

6-Désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-(3-o-méthylcarbonylphényltriazéno)
- α -D-galactopyranose (53).

951 mg (6,3 mmoles) d'o-aminobenzoate de méthyle sont dissous dans 30 ml de HCl 1N. A cette solution refroidie à 0-5° on ajoute goutte à goutte une solution de 450 mg (6,5 mmoles) de $NaNO_2$ dans 10 ml d'eau. Après 15 minutes d'agitation on ajoute goutte à goutte 6,6 ml de la solution du sel de chlorure de l'o-méthoxycarbonyl-benzènediazonium ainsi obtenue à une solution de 238 mg (0,918 mmole) du 6-amino-6-désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose [217], [221], [222] maintenue à 0-5° C. Pendant cette opération l'alcalinité du milieu réactionnel est maintenue par addition simultanée des quantités nécessaires d'une solution de NaOH 10%. Le précipité obtenu est filtré et dissout dans l'éther. La solution étherée séchée sur Na_2SO_4 et évaporée, abandonne 204 mg de résidu constitué principalement de 53 et contenant une petite quantité de 54. La recristallisation de ce produit brut dans l'éther isopropylique fournit 130 mg (32,5%) de 53. L'échantillon analytique est obtenu par une deuxième recristallisation.

Pf : 108,3-110,2°

$[\alpha]_D^{23}$: - 107,3° (C=1,0 $CHCl_3$)

ccm : R_F 0,60 (solvant E)

uv : λ_{max}^{EtOH} 215 (16000), 235,5 (9700), 285,3 (11700), 320 (10300).

ir : ν_{max}^{KBr} 3300 (NH), 1691 (C=O), 1610, 1588, 1520 et 1508 (Ar),
1463 (Ar-N ou CH_2), 1443 (N=N) 1390 et 1380 cm^{-1} (CMe_2).
1265, 1080, 1118, 1691, 1508, 1008, 1160, 1215, 1520, 1170.

rmn : ($CDCl_3$, 90 MHz) :

le spectre du groupement aryle a été calculé par un programme mis au point au laboratoire.

τ : - 1,80 (s, 1p, NH), 2,08 (dd, 1p, $J_{3',4'}$ 7,8 Hz, $J_{3',5'}$ 1,6 Hz, H-3'), 2,22 (dd, 1p, $J_{4',6'}$ 1,0 Hz, $J_{5',6'}$ 8,8 Hz, H-6'), 2,57 (dt, 1p, $J_{4',5'}$ 7,2 Hz, H-5'), 3,09 (dt, 1p, H-4'), 4,46 (d, 1p, $J_{1,2}$ 5,1 Hz, H-1), 5,37 (dd, 1p, $J_{2,3}$ 2,2 Hz, $J_{3,4}$ 7,7 Hz, H-3), 5,68 (dd, 1p, H-2), 5,70 (dd, $J_{4,5}$ 1,6 Hz, H-4), 5,84 (m, 1p, H-5), 5,88-6,20 (m, 2p, H-6a, H-6b), 6,11 (s, 3p, OMe), 8,48, 8,63 et 8,67 (3s, 1x6p, 2x3p, CMe₂).

sm : 85 (100), 45 (84), 48 (47), 59 (46), 127 (31), 69 (29), 151 (23), 135 (21), 119 (17), 87 (16), ... 243 (9), ... 406 (M.⁺-Me) (8), ... 185 (5), ... 224 (4), ... 393 (3), ... 377 (1,7), ... 374 (1,3), ... 376 (1,1), 378 (1).

analyse : Calc. pour C₂₀ H₂₇ O₇ N₃ (421,45) :
C, 57,00 ; H, 6,46 ; N, 9,97 ;
Trouvé : C, 57,11 ; H, 6,61 ; N, 10,05.

3-(6'-Désoxy-1',2':3',4'-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranos-6'-yl)-3,4-dihydro-1,2,3-benzo[d]-triazin-4-one (54).

A une solution de 430 mg (1,02 mmole) de 53 dans 30 ml d'éthanol on ajoute du méthylate de sodium jusqu'à ce que la solution devienne fortement alcaline. Après 5 minutes la solution est neutralisée avec de la résine Dowex 50 [H⁺], puis évaporée. On obtient après une chromatographie sur colonne 360 mg (91%) de 54. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans l'éther isopropylique.

Pf : 143,3-143,7°

$[\alpha]_D^{26}$: 25,8° (C=1,0 CHCl₃)

ccm : R_F 0,35 (solvant E)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 222 (18500), 281 (7850)

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 1679 (C=O), 1608 (Ar), 1468 (Ar et/ou CH₂), 1412 (N=N), 1383 et 1375 cm⁻¹ (CMe₂).

1679, 1065, 1030, 1007, 1168, 1210, 890, 983, 1383, 1258.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz) :

le spectre du groupement aryle a été calculé par un programme mis au point au laboratoire.

τ : 1,77 (dd, 1p, J_{5,6} 7,8 Hz, J_{5,7} 1,6 Hz, H-5), 1,97 (dd, 1p, J_{6,8} 1,0 Hz, J_{7,8} 8,8 Hz, H-8), 2,19 (dt, 1p, J_{6,7} 7,2 Hz, H-7), 2,35 (dt, 1p, H-6), 4,62 (d, 1p, J_{1',2'} 4,9 Hz, H-1'), 5,20 (dd, J_{5',6'a} 9,6 Hz, J_{6'a,6'b} 13,8 Hz, H-6'a), 5,41 (dd, J_{2',3'} 2,5 Hz, J_{3',4'} 7,8 Hz, H-3'), 5,40-5,70 (m, 3p, H-4', H-5', H-6'b), 5,79 (dd, 1p, H-2'), 8,47, 8,61 et 8,78 (3s, 1x3p, 1x6p, 1x3p, CMe₂).

sm : 100 (100), 71 (58), 132 (56), 105 (55), 59 (26), 84 (25), 85 (25), 77 (24), 374 (M.⁺-Me) (22), 113 (22), ... 272 (19), ... 331 (16), ... 389 (M.⁺) (10).

analyse : Calc pour C₁₉ H₂₃ O₆ N₃ (389,41) :

C, 58,60 ; H, 5,95 ; N, 10,79 ;

Trouvé : C, 58,52 ; H, 5,90 ; N, 10,92.

3-(6'-Désoxy-1',2':3',4'-di-O-isopropylidène-α-D-galactopyranos-6'-yl)-3,4-

dihydro-4-méthylène-1,2,3-benzo[d]-triazine (55).

850 mg (6,3 mmoles) d'o-amino-acétophénone sont dissous dans 15 ml de HCl 1M. A cette solution diluée avec 15 ml d'eau et refroidie à 0-5° C on ajoute goutte à goutte une solution de 450 mg (6,5 mmoles) de NaNO₂ dans 10 ml d'eau. Après 15 minutes on ajoute goutte à goutte 13 ml de la solution de chlorure de l'o-acéthylbenzènediazonium ainsi préparée à une solution de 491 mg (1,89 mmoles) du 6-amino-6-désoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-α-D-galactopyranose [217], [221], [222] maintenue à 0-5° C. Pendant cette addition l'alcalinité du milieu réactionnel est maintenu par addition de quantités nécessaires d'une solution de NaOH 10%. Le précipité obtenu est filtré et dissous dans l'éther. La solution étherée est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée. Le résidu fournit après une ccp (solvant E) 448 mg (61%) de 55. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans l'éther isopropylique.

Pf : 92-94,5°

$[\alpha]_D^{22,5}$: - 95,6° (c=0,99 CHCl₃)

ccm : R_F 0,50 (solvant E)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 211,5 (21900), 269,5 (14200), 327 (2970)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1625 (C=C), 1500 (Ar), 1451 (Ar et/ou CH₂),

1380 cm⁻¹ (CMe₂).

1080, 2980, 1110, 1211, 1380, 1168, 1001, 1252, 1030, 2940, 2870.

rmn : (CDCl₃, 90 MHz): τ 2,10-2,75 (m, 4p, Ar), 4,46 (d, 1p, J_{1',2'}, 5,0 Hz, H-1'), 5,35 (dd, 1p, J_{2',3'}, 2,7 Hz, J_{3',4'}, 7,8 Hz, H-3'), 5,54 (d, 1p, J_{1'',a,1'',b}, 2,9 Hz, H-1''a), 5,55-5,90 (m, 4p, H-4', H-5', H-6'a, H-6'b), 5,70 (dd, 1p, H-2'), 6,0 (d, 1p, H-1''b), 8,48, 8,52, 8,63 et 8,70 (4s, 4x3p, CMe₂).

sm : 130 (100), 43 (23), 100 (22), 103 (21), 85 (19), 87 (18), 387 (M.⁺) (15), 372 (M.⁺-Me) (14,5), 146 (14), 71 (13,5), 131 (13), ... 329 (4).

analyse : Calc. pour C₂₀ H₂₅ O₅ N₃ (387,44)

C, 62,00 ; H, 6,50 ; N, 10,85 ;

Trouvé : C, 62,11 ; H, 6,68 ; N, 10,79.

RESUME ET CONCLUSIONS

Ce travail a été destiné à l'étude de l'élaboration et des propriétés physico-chimiques des nouveaux types de sucres azotés que constituent les gem-azo-acétates, les gem-azoalcools, les N-aminolactames et les triazènes, ainsi qu'à la synthèse de divers C-nucléosides oxadiazoliques inversés, de spiro- Δ^3 -1,3,4-oxadiazolines dérivés de sucres et de homo-N-nucléosides benzotriaziniques.

Dans le premier chapitre a été présentée une étude bibliographique relative aux dérivés de sucres ayant des fonctions comportant deux ou trois atomes d'azotes adjacents. Cette étude a montré qu'à part les dérivés hydraziniques et les azides, d'autres dérivés di ou triazotés de sucres comme les dérivés azo, diazo, N-nitroso etc. ne sont pas très fréquemment rencontrés en chimie des sucres. Les seuls dérivés azo portant un autre groupement fonctionnel en position géminale (gem-bromoazo, gem-dibromoazo, gem-azoalcool et gem-azo-acétate) ont été synthétisés dans notre laboratoire et l'étude de ce type de composés (gem-azoalcools et gem-azoacétates) a constitué une partie du chapitre III de ce travail. Enfin les triazènes dérivés de sucres n'étaient pas connus avant notre publication [236] à ce sujet.

Le chapitre II a été consacré à la synthèse et à la détermination de propriétés physicochimiques de benzoylhydrazones d'aldéhydo- et de céto-sucres, de p-nitrophénylhydrazones et de 4-phénylsemicarbazones de céto-sucres qui ont servi à la préparation des composés du chapitre suivant. La spectroscopie de RMN nous a permis de déterminer la configuration et la conformation de ces composés au niveau de la liaison double $C=N$. Un seul isomère géométrique, l'isomère E, est formé au cours de la synthèse des benzoylhydrazones d'aldéhydosucres, tandis que les benzoylhydrazones, p-nitrophénylhydrazones et 4-phénylsemicarbazones de céto-sucres sont constituées par deux isomères géométriques syn et anti séparables dans la plupart des cas. La spectroscopie de RMN nous a permis, d'autre part, de mettre en évidence des liaisons hydrogènes formées entre le groupement N-H de certaines de nos p-nitrophénylhydrazones et 4-phénylsemicarbazones et les oxygènes de leurs restes glycosyles et de déterminer l'influence de ces liaisons hydrogènes sur la conformation de ce reste. La détermination de la conformation

des benzoylhydrazones d'aldéhydes au niveau de la double liaison $C=N$, nous a permis de voir l'influence stérique du reste glycosyle sur les conformations à ce niveau.

Dans le chapitre III nous avons décrit la préparation de gem-azoacétates, de C-nucléosides oxadiazoliques et de spiro Δ^3 -1,3,4-oxadiazolines à partir des composés du chapitre II par des réactions d'oxydation. L'oxydation de p-nitro-phénylhydrazones de cétosucres par la tétracétate de plomb conduit aux gem-azoacétates correspondants. Cette réaction douée d'une bonne stéréosélectivité conduit dans chaque cas à un seul diastéréoisomère dont la configuration a été établie par la spectroscopie de RMN. Le traitement des gem-azoacétates par le méthylate de sodium dans le méthanol conduit aux gem-azoalcools correspondants qui constituent les premiers exemples de gem-azoalcools stables. Les gem-azoacétates et gem-azoalcools 16, 19, VII et X (les deux derniers ont été synthétisés par J. Tronchet) traités par du méthylate de sodium ou le ter-butylate de potassium dans le THF subissent une réaction de réarrangement (qui suit la desacétylation dans le cas des gem-azoacétates) et se transforment en N-amino-lactames (23 et 25) dont la structure a été établie par les techniques habituelles et en considérant l'influence de l'acétylation de 23 sur les divers caractéristiques spectroscopiques de la molécule, surtout l'influence du groupement N-acétyl sur les déplacements chimiques des protons du cycle 3-azapyranique. La N-acétamidolactame ainsi obtenue se présente, au niveau du groupement acétamido, sous la forme de deux rotamères en équilibre. La technique de RMN à température variable nous a permis de déterminer l'énergie libre d'activation de cette transformation à 120°C. L'oxydation par le tétracétate de plomb des benzoylhydrazones 4 et 6 conduit à un mélange inséparable d'oxadiazole (20%) et de benzoylazoacétate instable (80%) constituant les seuls exemples existants de ce type de produit. L'oxydation de sept benzoylhydrazones d'aldéhydosucres par le mélange HgO , MgO , I_2 a permis la synthèse de C-nucléosides et d'amino-C-nucléosides oxadiazoliques inversés. Le même mélange oxydant a été utilisé pour l'oxydation de nos 4-phénylsemicarbazones de cétosucres en 2-spiroglycosyl-5-phénylimino- Δ^3 -1,3,4-oxadiazolines. Cette réaction n'est que très peu stéréosélective et conduit en l'absence de grande inhibition stérique, à deux épimères au niveau du carbone spiranique.

Enfin le chapitre IV a été consacré à la synthèse et à l'étude de propriétés physicochimiques de triazènes dérivés de sucres. Une série de 1-glycosyl-3-p-nitrophényltriazenes et 1-glycosyl-1-méthyl-3-p-nitrophényltriazenes ont été synthétisés en faisant réagir le tétrafluoroborate de p-nitrobenzènediazonium sur l'aminosucré approprié. Les 1-glycosyl-3-p-nitrophényltriazenes se présentent sous forme de deux tautomères en équilibre. Grâce à la spectroscopie de RMN à température variable, nous avons pu déterminer les paramètres cinétiques et thermodynamiques de cet équilibre et obtenir des indications sur le mécanisme d'échange de site du proton en étudiant l'effet de solvants sur ces paramètres. Cette technique nous a également rendue possible l'étude de l'équilibre entre les rotamères des 1-glycosyl-1-méthyl-3-p-nitrophényltriazenes. L'acétylation des triazènes disubstitués conduit aux 1-acétyl-1-glycosyl-3-p-nitrophényltriazenes. La comparaison des déplacements chimiques des restes glycosyles de ces composés avec ceux de leurs analogues méthylés et non substitués nous a aidé à déterminer la conformation de nos triazènes au niveau de la liaison triazène - reste glycosyle.

Nous avons également décrit la synthèse d'une benzotriazinone par la cyclisation d'un 3-o-méthoxy-carbonyl-phényltriazené sous l'action du méthylate de sodium et d'une 4-méthylène benzotriazine par la réaction de l'o-aminoacétophénone diazotée sur un aminosucré.

Au cours de ce travail nous avons étudié des exemples de composés ayant des groupements fonctionnels peu ou mal connus (azo alcools, aminolactames, triazènes). La fixation de restes glycosyles sur ces groupements nous a permis de mieux comprendre leur structure et leurs propriétés.

Nos amino-C-nucléosides oxadiazoliques sont susceptibles de donner naissance à des molécules biologiquement actives par des modifications de leur reste glycosyle. D'autre part les 1-glycosyl-1-méthyl-3-p-nitrophényltriazenes pourraient avoir des propriétés anticancéreuses et antibiotiques et les 1-glycosyl-3-p-nitrophényltriazenes sont intéressants en vue d'éventuelles bioglycosidations et notre travail sur les triazènes peut constituer un point de départ dans ce domaine.

BIBLIOGRAPHIE

- /1/ D. Horton dans "The Amino sugars" Vol. IA
R.W. Jeanloz (Ed), Academic Press, New York (1969).
- /2/ H. El. Khadem, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 25, 351 (1970).
- /3/ S. Umezawa, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 30, 111 (1974).
- /4/ R.L. Whistler et A.K.M. Anisuzzaman, dans "Synthetic Methods for Carbohydrates" (ACS Symp. Ser. 39), H.S. El Khadem (Ed) p. 133 (1976).
- /5/ D.H. Ball et F.W. Parrisch, Adv. Carbohydr. Chem., 24, 139 (1969).
- /6/ J.S. Brimacombe, J. Minshall et L.C.N. Tucker, Carbohydr. Res., 52, 31 (1976).
- /7/ A.C. Richardson, Carbohydr. Res., 10, 395 (1969).
- /8/ M.G. Wu, L. Anderson, C.W. Slife et L.J. Jensen, J. Org. Chem., 39, 3014 (1974).
- /9/ A. Canas-Rodriguez, A. Martinez-Tobed, A. Gomez-Sanchez et C. Martin-Madero, Carbohydr. Res., 56, 289 (1977).
- /10/ R.D. Guthrie et J.A. Liebmann, Carbohydr. Res., 33, 355 (1974).
- /11/ K.S. Gupta, Carbohydr. Res., 37, 381 (1974).
- /12/ R.D. Guthrie et G.J. Williams, J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 801 (1976).
- /13/ J.S. Brimacombe, J.G.H. Bryan et T.A. Hamor, J. Chem. Soc. B., 514 (1970).
- /14/ J.S. Brimacombe, J.A. Miller et U. Zakir, Carbohydr. Res., 49, 233 (1976).

- [15] T. Sakakibara, T. Kawahara et R. Sudoh, *Carbohydr. Res.*, 58, 39 (1977).
- [16] P.M. Collins, W.G. Overend et V.M. Racz, *Carbohydr. Res.*, 45, 127 (1975).
- [17] A. Rosenthal et M. Ratcliffe, *Carbohydr. Res.*, 60, 39 (1978).
- [18] T. Hata, I. Yamamoto et M. Sekine, *Chem. Lett.*, 977 (1975).
- [19] S. Inouye, *Meiji Seika Kenkyu Nempo*, 75 (1970); C.A. : 77 : 34814 y.
- [20] O.L. Galmarini et I.O. Mastronardi, *Carbohydr. Res.*, 21, 476 (1972).
- [21] J.S. Brimacombe, J.G.H. Bryan, A. Husain, M. Stacey et M.S. Tolley, *Carbohydr. Res.*, 3, 318 (1967).
- [22] K.A. Watanabe, R.S. Goody et J.J. Fox, *Tetrahedron*, 26, 3883 (1970).
- [23] T. Adachi, Y. Yamada et I. Inoue, *Synthesis*, 45 (1977).
- [24] T.S. Lin et W.H. Prusoff, *J. Med. Chem.*, 21, 106 (1978).
- [25] J.S. Brimacombe, F. Hunedy et M. Stacey, *Carbohydr. Res.*, 13, 447 (1970).
- [26] J. Cleophax, J. Hildesheim, A.M. Sepulchre et S.D. Gero, *Bull. Soc. Chim. France*, 153 (1969).
- [27] A. Gateau, A.M. Sepulchre, A. Gaudemer et S.D. Gero, *Carbohydr. Res.*, 24, 474 (1972).
- [28] R.E. Harmon, R.A. Earl et S.K. Gupta, *Chem. Comm.*, 296 (1971).
R.E. Harmon, R.A. Earl et S.K. Gupta, *J. Org. Chem.*, 36, 2553 (1971).
H. El Khadem, D. Horton et M.H. Meshreki, *Carbohydr. Res.*, 16, 409 (1971).
C.W. Smith, R.W. Sidwell, R.K. Robins et R.L. Tolman, *J. Med. Chem.*, 15, 883 (1972).
W. Hutzenlaub, R.T. Tolman et R.K. Robins, *J. Med. Chem.*, 15, 879 (1972).

- M.T. Garcia-Lopez, G. Garcia-Munoz et R. Madronero, J. Heterocycl. Chem., 9, 717 (1972).
- [29] T. Sasaki, K. Minamoto, M. Kino et T. Mizuno, J. Org. Chem., 41, 1100 (1976).
- [30] D. Horton, A.E. Luetzow et J.C. Wease, Carbohydr. Res., 8, 366 (1968).
- [31] D.C. Baker et D. Horton, Carbohydr. Res., 21, 393 (1972).
- [32] D.M. Clode et D. Horton, Carbohydr. Res., 14, 405 (1970).
- [33] W. Freist, K. Schattka, F. Cramer et B. Jastorff, Chem. Ber., 105, 991 (1972).
- [34] D.E. Gibbs, Tetrahedron Lett., 679 (1977).
- [35] S. Coffey (Ed), "RODD'S Chemistry of Carbon Compounds" Vol. I, Part F, Elsevier, Amsterdam (1967).
- [36] D.M. Brown et G.H. Jones, J. Chem. Soc. C, 252 (1967).
- [37] H. Paulsen et G. Steinert, Chem. Ber., 103, 475 (1970).
- [38] G. Gryniewicz et J. Jurczak, Carbohydr. Res., 43, 188 (1975).
- [39] L. Mester, "Dérivés hydraziniques des glucides", Hermann-Paris (1967).
- [40] H. Simon et A. Kraus, dans "Synthetic Methods for Carbohydrates" (ACS Symp. Ser. 39), H.S. El Khadem (Ed) p. 188 (1976).
- [41] R.J. Ferrier et P.M. Collins, "Monosaccharide Chemistry", Penguin Books (1972).
- [42] H. El Khadem et S.H. El Ashry, Carbohydr. Res., 13, 57 (1970).
- [43] J.M. Rao et P.M. Nair, Tetrahedron, 26, 3833 (1970).
- [44] H. El Khadem, M.H. Meshreki, S.H. El Ashry et M. El Sekeili, Carbohydr. Res., 21, 430 (1972).

- [45] H. El Khadem, Z.M. El Shafei et M. El Sekeili, *J. Org. Chem.*, 37, 3523 (1972).
- [46] H. El Khadem, I. El Kholi, Z.M. El Shafei et M. El Sekeili, *Carbohydr. Res.*, 15, 179 (1970).
- [47] E.S.H. El Ashry, *Carbohydr. Res.*, 52, 69 (1976).
- [48] E.S.H. El Ashry, G.H. Labib et Y. El Kilany, *Carbohydr. Res.*, 52, 251 (1976).
- [49] E.S.H. El Ashry, Y. El Kilany et F. Singab, *Carbohydr. Res.*, 56, 93 (1977).
- [50] E.S.H. El Ashry, M. Nassr et F. Singab, *Carbohydr. Res.*, 56, 200 (1977).
- [51] G. Just et S. Kim, *Can. J. Chem.*, 54, 2935 (1976).
- [52] G. Just et S. Kim, *Can. J. Chem.*, 55, 427 (1977).
- [53] R.R. Schmidt, J. Karg et W. Guilliard, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 14, 64 (1975).
- [54] R.R. Schmidt, J. Karg et W. Guilliard, *Chem. Ber.*, 110, 2433 (1977).
- [55] R.R. Schmidt, W. Guilliard et J. Karg, *Chem. Ber.*, 110, 2445 (1977).
- [56] J.M.J. Tronchet, A. Jotterand et N. Le Hong, *Helv. Chim. Acta*, 52, 2569 (1969).
- [57] J.M.J. Tronchet et A. Jotterand, *Helv. Chim. Acta*, 54, 1131 (1971).
- [58] J.M.J. Tronchet, A. Jotterand, N. Le Hong, F. Perret, S. Thorndahl-Jaccard, J. Tronchet, J.M. Chalet, L. Faivre, C. Hausser et C. Sebastian, *Helv. Chim. Acta*, 53, 1484 (1970).
- [59] J.M.J. Tronchet, B. Baehler, A. Jotterand et F. Perret, *Helv. Chim. Acta*, 54, 1660 (1971).

- /60/ J.M.J. Tronchet, B. Baehler, N. Le Hong et P.F. Livio, *Helv. Chim. Acta*, 54, 921 (1971).
- /61/ J.M.J. Tronchet, B. Baehler, F. Perret et J. Poncet, *Carbohydr. Res.*, 34, 331 (1974).
- /62/ J.M.J. Tronchet et F. Perret, *Helv. Chim. Acta*, 54, 683 (1971).
- /63/ J.M.J. Tronchet et F. Perret, *Helv. Chim. Acta*, 55, 2121 (1972).
- /64/ F.H.H. Carlson, A.J. Charlson et E.C. Watton, *Carbohydr. Res.*, 36, 359 (1974).
- /65/ F.W. Lichtenthaler, H. Leinert et T. Suami, *Chem. Ber.*, 100, 2383 (1967).
- /66/ F.W. Lichtenthaler, H. Leinert et T. Suami, *Angew. Chem. Internat. Ed. Engl.* 6, 254 (1967).
- /67/ P.M. Collins, W.G. Overend et V.M. Racz, *J.C.S. Chem. Comm.*, 181 (1975).
- /68/ T.T. Galkowski, R.W. Kocon et W.C. Griffiths, *Carbohydr. Res.*, 13, 187 (1970).
- /69/ W.B. Gleason et R. Barker, *Carbohydr. Res.*, 21, 447 (1972).
- /70/ W. Meyer Zu Reckendorf et U. Kamprath-Scholtz, *Chem. Ber.*, 105, 673 (1972).
- /71/ D. Horton et E.K. Just, *Chem. Comm.*, 1116 (1969).
- /72/ P.M. Collins, D. Gardiner, S. Kumar et W.G. Overend, *Chem. Comm.*, 1433 (1970).
- /73/ P.M. Collins, D. Gardiner, S. Kumar et W.G. Overend, *J.C.S. Perkin I*, 2596 (1972).

- [74] P.M. Collins, D. Gardiner, S. Kumar et W.G. Overend, J.C.S. Perkin I, 2611 (1972).
- [75] P.M. Collins, J.R. Hurford et W.G. Overend, J.C.S. Perkin I, 2163 (1975).
- [76] P.M. Collins, J.R. Hurford et W.G. Overend, J.C.S. Perkin I, 2178 (1975).
- [77] P.M. Collins, W.G. Overend et V.M. Racz, Carbohydr. Res., 45, 127 (1975).
- [78] B.E. Davison et R.D. Guthrie, Carbohydr. Res., 5, 449 (1967).
- [79] P.M. Collins, D. Gardiner et W.G. Overend, Carbohydr. Res., 32, 203 (1974).
- [80] P.M. Collins, S. Kumar et W.G. Overend, Carbohydr. Res., 22, 187 (1972).
- [81] M. Schulz et L. Somogyi, Angew. Chem., Internat. Ed. Engl. 6, 168 (1967).
- [82] J.M.J. Tronchet, B. Baehler, J. Poncet, F. Perret et A. Jotterand, Carbohydr. Res., 34, 376 (1974).
- [83] J.M.J. Tronchet et J. Tronchet, Helv. Chim. Acta, 53, 1174 (1970).
- [84] J.M.J. Tronchet, F. Rachidzadeh et J. Tronchet, Helv. Chim. Acta, 57, 65 (1974).
- [85] J.M.J. Tronchet, F. Rachidzadeh, J. Tronchet et C. Cottet, Carbohydr. Res., sous presse.
- [86] M.L. Wolfrom, N. Kashimura et D. Horton, Carbohydr. Res., 36, 211 (1974).

- [87] M. Viscontini, R. Provenzale et W.F. Frei, *Helv. Chim. Acta.* 55, 570 (1972).
- [88] Yu. A. Zhdanov, V.I. Kornilov et D.G. Moskovtseva, *Zh. Obshch. Khim.*, 37, 2357 (1967). C.A. 69 : 27682 k.
- [89] Yu. A. Zhdanov, L.D. Chung et V.I. Kornilov, *Zh. Obshch. Khim.*, 38, 1411 (1968). C.A. 69 : 67680 q.
- [90] Yu. A. Zhdanov, V.I. Kornilov et G.N. Dorofeenko, *Carbohydr. Res.*, 6, 414 (1968).
- [91] S. David et M.O. Popot, *Carbohydr. Res.*, 5, 234 (1967).
- [92] E. Garcia-Abbad, M.T. Garcia-Lopez, G. Garcia-Munoz et M. Stud, *J. Heterocycl. Chem.*, 13, 1241 (1976).
- [93] S.M. David et J.C. Fischer, *Carbohydr. Res.*, 38, 147 (1974).
- [94] S.M. David et J.C. Fischer, *Carbohydr. Res.*, 46, 273 (1976).
- [95] S.M. David et J.C. Fischer, *Carbohydr. Res.*, 50, 239 (1976).
- [96] D. Horton et K.D. Philips, *Carbohydr. Res.*, 22, 151 (1972).
- [97] R.U. Lemieux, T.L. Nagabhushan et I.K. O'Neill, *Can. J. Chem.*, 46, 413 (1968).
- [98] R.U. Lemieux, T.L. Nagabhushan et K. James, *Can. J. Chem.*, 51, 1 (1973).
- [99] R.U. Lemieux, Y. Ito, K. James et T.L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.*, 51, 7 (1973).
- [100] T.L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.*, 48, 257 (1970).
- [101] J.H. Jordan, *Carbohydr. Res.*, 12, 69 (1970).

- [102] J.M.J. Tronchet, F. Barbalat-Rey et N. Le Hong, *Carbohydr. Res.*, 29, 297 (1973).
- [103] J.W. Llewellyn et J.M. Williams, *Chem. Comm.*, 1386 (1971).
- [104] J.W. Llewellyn et J.M. Williams, *Carbohydr. Res.*, 28, 339 (1973).
- [105] J.W. Llewellyn et J.M. Williams, *J.C.S. Perkin I*, 1428 (1975).
- [106] D. Horton et W. Loh, *Carbohydr. Res.*, 36, 121 (1974).
- [107] D. Horton et W. Loh, *Carbohydr. Res.*, 38, 189 (1974).
- [108] E.M. Acton, A.N. Fujiwara, L. Goodman et D.W. Henry, *Carbohydr. Res.*, 33, 135 (1974).
- [109] O. Larm, *Carbohydr. Res.*, 43, 192 (1975).
- [110] O. Larm, K. Larsson et M. Wannong, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, B31, 475 (1975).
- [111] R.R. Herr, H.K. Jahnke et A.D. Argondelis, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 4808 (1967).
- [112] H.D. Burns et N.D. Heindel, *Org. Prep. Proced. Int.*, 6, 259 (1974).
- [113] J.L. Montero et J.L. Imbach, *C.R. Hebd, Séances Acad. Sci., Ser. C*, 279, 809 (1974).
- [114] J.L. Montero, A. Moruzzi, J. Oiry et J.L. Imbach, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, 11, 183 (1976).
- [115] J.L. Montero, A. Moruzzi, J. Oiry et J.L. Imbach, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, 12, 397 (1977).
- [116] T. Machinami, K. Kobayashi, Y. Hayakawa et T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 48, 3761 (1975).

- [117] T. Machinami, S. Nishiyama, K. Kikuchi et T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 48, 3763 (1975).
- [118] J.L. Montero, M. Rodriguez et J.L. Imbach, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, 12, 408 (1977).
- [119] A. Meier, F. Stoos, D. Martin, G. Buyuk et E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta*, 57, 2622 (1974).
- [120] N. Gassmann, F. Stoos, A. Meier, G. Buyuk, S.E. Helali et E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta*, 58, 182 (1975).
- [121] E.M. Acton, K.J. Ryan et L. Goodman, *Chem. Comm.*, 313 (1970).
- [122] H. Paulsen et E. Maeckel, *Chem. Ber.*, 102, 3844 (1969).
- [123] P. Fiedler, H. Hrebabecky et J. Beranek, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 40, 2378 (1975).
- [124] E. Lada et W. Wieniawski, *Acta. Pol. Pharm.*, 34, 29 (1977).
- [125] M.S. Poomian et E.F. Nowoswiat, *J. Org. Chem.*, 42, 1109 (1977).
- [126] F. Perret, Thèse de doctorat No 1668, Université de Genève.
- [127] P.M. Collins. W.G. Overend, *J. Chem. Soc.*, 1912 (1965).
- [128] O. Theander, *Acta Chem. Scand.*, 18, 2209 (1964).
- [129] J.M.J. Tronchet, N. Le Hong et F. Perret, *Helv. Chim. Acta*, 53, 154 (1970).
- [130] J.M.J. Tronchet, B. Gentile, J. Ojha-Poncet, G. Moret, D. Schwarzenbach, F. Barbalat-Rey et J. Tronchet, *Carbohydr. Res.*, 59, 87 (1977).
- [131] M.L. Wolfrom et S. Hanessian, *J. Org. Chem.*, 27, 1800 (1962).
- [132] R.U. Lemieux et P. Chp J. Amer. Chem. Soc., 80, 4745 (1958).

- [133] J.S. Brimacombe, J.G.H. Bryan, A. Husain, M. Stacey et M.S. Tolley, Carbohydr. Res., 3, 318 (1967).
- [134] J.M.J. Tronchet et R.E. Moskalyk, Helv. Chim. Acta, 55, 2816 (1972).
- [135] D. Horton, M. Nakadate et J.M.J. Tronchet, Carbohydr. Res., 7, 56 (1968).
- [136] G.H. Stempel, Jr. et G.S. Schaffel, J. Am. Chem. Soc., 66, 1158 (1944).
- [137] W.P. Jencks, J. Am. Chem. Soc., 81, 475 (1959).
- [138] B.M. Anderson et W.P. Jencks, J. Am. Chem. Soc., 82, 1773 (1960).
- [139] E.H. Cordes et W.P. Jencks, J. Am. Chem. Soc., 84, 4319 (1962).
- [140] E.H. Cordes et W.P. Jencks, J. Am. Chem. Soc., 84, 826 (1962).
- [141] G.J. Karabatsos, J.D. Graham et F.M. Vane, J. Am. Chem. Soc. 84, 753 (1962).
- [142] G.J. Karabatsos, B.L. Shapiro, F.M. Vane, J.S. Fleming et J.S. Ratka, J. Am. Chem. Soc., 85, 2784 (1963).
- [143] G.J. Karabatsos et R.A. Taller, J. Am. Chem. Soc., 85, 3624 (1963).
- [144] S. Coffey, "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", Vol. III, Part C, Elsevier, Amsterdam (1973).
- [145] G.J. Karabatsos, F.M. Vane, R.A. Taller et N. Hsi, J. Am. Chem. Soc., 86, 3351 (1964).
- [146] J.M.J. Tronchet, F. Barbalat-Rey et J.M. Chalet, Carbohydr. Res., 30, 229 (1973).
- [147] J. Tronchet, Thèse de doctorat No C.N.R.S. A.O. 8600, Faculté des Sciences et des Techniques, Université de Besançon (1973).

- [148] P. Grammaticakis, *Bull. Soc. chim. France*, 690 (1950).
- [149] P. Grammaticakis, *Bull. Soc. chim. France*, 933 (1970).
- [150] H. El Khadem, M. Shaban et M. Nassr, *Carbohydr. Res.*, 23, 103 (1972).
- [151] A. Buchs, A. Glangetas et J.M.J. Tronchet, *Organic Mass Spectrometry*, 10, 970 (1975).
- [152] D.C. De Jongh et K. Biemann, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 67 (1964).
- [153] J.M.J. Tronchet et J. Poncet, *Carbohydr. Res.*, 46, 119 (1976)
- [154] R.J. Abraham, L.D. Hall, L. Hough et K.A. Mc Lauchlan, *J. Chem. Soc.* 3699 (1962).
- [155] C. Cone et L. Hough, *Carbohydr. Res.*, 1, 1 (1965).
- [156] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* 30, 11 (1959).
- [157] G.J. Karabatsos et R.A. Taller, *Tetrahedron* 24, 3923 (1968).
- [158] G.J. Karabatsos et D.J. Fenoglio, *Top. Stereochem.*, 5, 167 (1970).
- [159] J.M.J. Tronchet, F. Barbalat-Rey, J.M. Bourgeois, R. Graf et J. Tronchet, *Helv. Chim. Acta* 55, 803 (1972).
- [160] J.M.J. Tronchet et J.M. Bourgeois, *Helv. Chim. Acta*, 53, 1463 (1970).
- [161] G. Bernardinelli et R. Gerdil, *Helv. Chim. Acta*, 57, 1459 (1974).
- [162] J.M.J. Tronchet, J.M. Bourgeois, R. Graf et J. Tronchet, *C.R. Acad. Sci. Paris, Ser. C*, 269, 420 (1969).
- [163] J.M.J. Tronchet, C. Cottet, B. Gentile, E. Mihaly, et J.B. Zumwald, *Helv. Chim. Acta*, 56, 1802 (1973).

- [164] O.A. Raevski, R.R. Shagidullin et Yu. P. Kitaev, *Azometiny, Str., Svoistva, Primen., Mater. Simp.* 203-11 (1965). C.A. 72 : 26676 m.
- [165] P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, 410-15 (1949).
- [166] A. Jotterand, Thèse de doctorat No 1549, Université de Genève (1971).
- [167] R.N. Butler, *Chem. Ind. (London)*, 437 (1968).
- [168] J.B. Aylward, *Quart. Rev., Chem. Soc.*, 25, 407 (1971).
- [169] R.N. Butler, F.L. Scott et T.A.F. O'Mahony *Chem. Rev.* 73, 93 (1973).
- [170] D.C. Iffland, L. Salisbury et W.R. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 747 (1961).
- [171] M.J. Harrison, R.O.C. Norman et W.A.F. Gladstone, *J. Chem. Soc. C*, 735 (1967).
- [172] W.A.F. Gladstone, *Chem. Comm.* , 179 (1969).
- [173] W.A.F. Gladstone, J.B. Aylward et R.O.C. Norman, *J. Chem. Soc. C*, 2587 (1969).
- [174] T. Sasaki et K. Kanematsu, *J. Chem. Soc. C*, 2147 (1971).
- [175] T. Sasaki, K. Kanematsu et M. Uchide, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 44, 858 (1971).
- [176] R.N. Butler et W.B. King, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 61 (1975).
- [177] T.M. Lambe, R.N. Butler et F.L. Scott, *Chem. Ind. (London)*, 996 (1971).
- [178] R.W. Hoffmann et H.J. Luthardt, *Tetrahedron Lett.*, 3501 (1967).
- [179] R.W. Hoffmann et H.J. Luthardt, *Chem. Ber.*, 101, 3851 (1968).
- [180] R.W. Hoffmann et H.J. Luthardt, *Chem. Ber.*, 101, 3861 (1968).

- [181] A.M. Cameron, P.R. West et J. Warkentin, *J. Org. Chem.*, 34, 3230 (1969).
- [182] S.L. Lee, G.B. Gubelt, A.M. Cameron et J. Warkentin, *Chem. Comm.*, 1074 (1970).
- [183] D. Daniil et H. Meier, *J. Heterocycl. Chem.*, 13, 649 (1976).
- [184] R.N. Butler et W.B. King, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 282 (1977).
- [185] E. Schmitz, R. Ohme et E. Schramm, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 702, 131 (1967).
- [186] S. Hünig et G. Büttner, *Chem. Ber.*, 104, 1088 (1971).
- [187] S. Hünig et G. Büttner, *Chem. Ber.*, 104, 1104 (1971).
- [188] P.L. Southwick, N. Latif, J. Klijanowicz et J.G. O'Connor, *Tetrahedron Lett.*, 1767 (1970).
- [189] J.P. Freeman et C.P. Rathjen, *Chem. Comm.*, 538 (1969).
- [190] J.P. Freeman et C.P. Rathjen, *J. Org. Chem.*, 37, 1686 (1972).
- [191] J.P. Freeman et J.H. Plonka, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 3662 (1966).
- [192] J.M.J. Tronchet et R. Graf, *Helv. Chim. Acta*, 55, 1141 (1972).
- [193] R.F. Nutt, B. Arison, F.W. Holly et E. Walton, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3273 (1965).
- [194] R.F. Nutt, M.J. Dickinson, F.W. Holly et E. Walton, *J. Org. Chem.* 33, 1789 (1968).
- [195] J.M. Bourgeois, Thèse de doctorat No 1562, Université de Genève (1973).
- [196] P.A.S. Smith "Open-Chain Nitrogen Compounds" Vol. II, Benjamin New York (1966).

- [1977] J.M.J. Tronchet et J. Tronchet, *Carbohydr. Res.*, 33, 237 (1974).
- [198] C. Cottet, Thèse de doctorat No 1823, Université de Genève (1977).
- [199] L.J. Bellamy, "The Infrared Spectra of Complex Molecules", Chapman and Hall (1975).
- [200] R.C. Cookson, T.A. Crabb, J.J. Frankel et J. Hudec, *Tetrahedron* 1966, suppl. No 7.355.
- [201] A. Allerhand, H.S. Gutowsky, J. Jonas et R.A. Meinzer, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 3185 (1966).
- [202] H. Paulsen et K. Todt, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 23, 115 (1968).
- [203] G.C. Levy et G.L. Nelson, "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists", Wiley Interscience (1972).
- [204] A. Hetzheim et K. Mockel, *Advan. Heterocycl. Chem.*, 7, 183 (1966).
- [205] L.C. Behr, dans A. Weissberger (Ed.), "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Five and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen", p. 263, Wiley Interscience, (1962).
- [206] M. Shaban et M. Nassr, *Carbohydr. Res.*, 36, C12 (1974).
- [207] M. Shaban et M. Nassr, *Org. Prep. Proced. Int.*, 8, 113 (1976).
- [208] H. El Khadem, M. Shaban et M. Nassr, *Carbohydr. Res.*, 13, 470 (1970).
- [209] A.M. Seldes, E.G. Gros, I.M.E. Thiel et J.O. Deferrari, *Carbohydr. Res.*, 49, 49 (1976).
- [210] J. Sauer, R. Huisgen et H.J. Sturm, *Tetrahedron*, 11, 241 (1960).
- [211] G. Snatzke et F. Snatzke, dans S. Patai (Ed.), "The Chemistry of the Hydrazo, Azo and Azoxy Groups", Part 1, p. 129, Wiley Interscience (1975).

- [212] Laszlo Somogyi, Carbohydr. Res., 54, C14 (1977).
- [213] P.W. West et J. Warkentin, J. Org. Chem., 33, 2089 (1968).
- [214] J.M.J. Tronchet, F. Barbalat-Rey et J. Tronchet, Carbohydr. Res. 41, 1 (1975).
- [215] B. Coxon et L. Hough, J. Chem. Soc. 1643 (1961).
- [216] K. Freudenberg, O. Burkhart et E. Braun. Ber. Deutsch. Chem. Ges., 59, 714 (1926).
- [217] J.M.J. Tronchet et J. Poncet, Carbohydr. Res., 42, 347 (1975).
- [218] E.B. Starkey dans A.H. Blatt (Ed.) "Organic Synthesis", Collective Vol. II, Wiley, New York, pp. 225-227 (1946).
- [219] J.M.J. Tronchet et G. Moret, résultats non publiés.
- [220] W. Meyer Zu Reckendorf, Chem. Ber., 101, 3802 (1968).
- [221] K. Freudenberg et A. Doser, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 58, 294 (1925).
- [222] M. Sacki, T. Iwashige, E. Ohki, K. Furnya et M. Shirasaka, Ann. Sankyo, Res. Lab., 19, 137 (1967).
- [223] A. Baeyer et C. Jaeger, Ber., 8, 149 (1875).
- [224] E.H. White et H. Scherrer, Tetrahedron Letters 758 (1961).
- [225] N.S. Isaacs et E. Rannala, J. Chem. Soc. Perkin II, 899 (1974).
- [226] T.P. Ahern et K. Vaughan, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 701 (1973).
- [227] R.J. Le Blanc et K. Vaughan, Can. J. Chem., 50, 2544 (1972).
- [228] H. Fong et K. Vaughan, Can. J. Chem., 53, 3714 (1975).

- /229/ G. Vernin, C. Siv et C. Parkanyi, C.r.hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C, 284, 253 (1977).
- /230/ T.W. Campbell et B.F. Day, Chem. Rev., 48, 299 (1951).
- /231/ T. Mitsuhashi et O. Simamura, Chem. and Ind., 578 (1964).
- /232/ S. Weckherlin et W. Leuttke, Tetrahedron Lett., 711 (1964).
- /233/ D. Hadzi et J. Jan, Spectroscopy Letters, 1, 139 (1968).
- /234/ R. Curci et V. Lucchini, Spectroscopy Letters, 6, 293 (1973).
- /235/ H. Iwamura, Tetrahedron Letters, 2627 (1976).
- /236/ J.M.J. Tronchet et F. Rachidzadeh, Helv. Chim. Acta, 59, 2855 (1976).
- /237/ K. Vaughan, J. Chem. Soc. Perkin II, 17 (1977).
- /238/ G. Vernin, C. Siv. J. Metzger, J. Elguero et A. Archavlis, Helv. Chim. Acta, 60, 495 (1977).
- /239/ M.H. Akhtar, R.S. Mc Daniel, M. Freser et A.C. Oehlschlager, Tetrahedron, 24, 3899 (1968)
- /240/ T. Axenrod, P. Mangiaracina et P.S. Pregosin, Helv. Chim. Acta, 59, 1655 (1976).
- /241/ V. Zverina, M. Remes, J. Divis, J. Marhold et M. Matrka, Collection Czechoslov, Chem. Commun., 38, 251 (1973).
- /242/ M.L. Sinnott et P.J. Smith, J.chem.Soc.Chem. Comm., 224 (1976).
- /243/ O. Larm, K. Larsson et M. Wannong, Acta Chem. Scand., B31, 475 (1977).
- /244/ R. Preussmann, A. Von Hodenberg et H. Hengy, Biochem. Pharmac., 18, 1 (1969).

- [245] S.K. Carter et M.A. Friedman, Eur. J. Cancer, 8, 85 (1972).
- [246] Y.F. Shealy, C.A. Krauth et J.A. Montgomery, J. Org. Chem., 27, 2150 (1962).
- [247] Y.F. Shealy, J. Pharm. Sci., 59, 1533 (1970).
- [248] Y.F. Shealy et C.A. O'Dell, J. Pharm. Sci., 60, 554 (1971).
- [249] Y.F. Shealy, C.A. O'Dell, J.D. Clayton et C.A. Krauth, J. Pharm. Sci., 60, 1426 (1971).
- [250] Y.T. Lin, T.L. Loo, S. Vadlamudi et A. Goldin, J. Med. Chem., 15, 201 (1972).
- [251] T. Giraldi, C. Nisi, T.A. Connors et P.M. Goddard, J. Med. Chem., 20, 850 (1977).
- [252] C.L. Mampaey, Diss. Abstr. Int. B, 30, 55 (1969).
- [253] R. Kübler, W. Lüttke et S. Weckherlin, Zeitschrift für Electrochemie, 64, 650 (1960).
- [254] R.J.W. Le Fèvre et T.H. Liddicoet, J. Chem. Soc., 2743 (1951).
- [255] J.F. Stoddart, "Stereochemistry of Carbohydrates", Wiley-Interscience, N.Y. (1971).
- [256] L.D. Hall, S.A. Black, K.N. Slessor, A.S. Tracey, Can. J. Chem., 50, 1912 (1972).
- [257] J.M. Heap et L.N. Owen, J. Chem. Soc. C, 707 (1970).
- [258] T.A. Connors, P.M. Goddar, K. Merai, W.C.J. Ross et D.E.V. Wilman, Biochem. Pharmac., 25, 241 (1976).
- [259] C.K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", 2ème Ed., Cornell Univ. Press, N.Y. (1969).

- [260] D.J. Cram, "Fundamentals of Carbanion Chemistry"
Academic Press, N.Y. (1965).
- [261] J.M. Figuera, J.M. Gamboa et J. Santos, J.C.S. Perkin II, 1434 (1972).
- [262] J.M. Gamboa, C. Saa et J.M. Figuera, J.C.S. Perkin II, 2025 (1973).
- [263] E. BunceI, "Carbanions: Mechanistic and Isotopic Aspects",
Elsevier, (1975).
- [264] J.M.J. Tronchet, B. Baehler et J.B. Zumwald, Helv. Chim. Acta, 60,
1932 (1977).
- /265/ M.A.E. Shaban, E.S.H. El Ashry, M.A.M. Nassr et W.N. Reinhold,
Carbohydr. Res., 42, C-1 (1975).



